

図2 温存した排尿関連神経のT字型ネットワーク

温存した左側骨盤の排尿関連神経を示す。直腸側方を下降する下下腹神経と基靭帯血管部の背側に位置する骨盤内臓神経、両者が合流する骨盤神経叢、およびそこから出て膀胱子宮靭帯後層の背側を通り膀胱に至る膀胱神経枝からなるT字型の神経ネットワークが温存されている。

基靭帯切断

基靭帯と傍腔結合織を数回に分けて、なるべく骨盤側（Piver type III）で切断し結紮する。深子宮静脈を越えるレベルまで切断したら、それより骨盤底部に位置する骨盤内臓神経を温存しながら（骨盤のカーブを意識しながら）靭帯を骨盤神経叢を越えるレベルまで削ぎ上げる。

膀胱子宮靭帯前層・後層切断

膀胱子宮靭帯前層を数回に分けて切断後、後層の上で尿管を十分に外側へと移動させる。後層の切断にあたっては血管のみを切断するように努め、その深部かつ腔管寄りに位置する膀胱神経枝を温存する。膀胱神経枝への熱損傷を避けるため後層切断時にはパワーソースを使用しない。

直腸腔靭帯切断

広間膜後葉を子宮側壁にそって開窓し Douglas 窩腹膜を切離後、腔壁から直腸を十分に遊離させる。その後、すでに同定済みの下腹神経の上縁（浅部）に沿って仙骨子宮靭帯、次いで直腸腔靭帯を順次切断していき、最後に骨盤神経叢の浅部（子宮側）に残る傍腔結合織を切断する（子宮の可動性が不良な場合、仙骨子宮靭帯切断は基靭帯処理の前に行う）。以上の手技により、図2のように骨盤神経叢を中心とした下腹神経、骨盤内臓神経および膀胱神経枝でできるT字型の排尿関連神経の索状組織（神経ネットワーク）が温存できる⁵⁾。この骨盤神経叢直上のレベルで腔管を切断しても腔壁は3 cm ほど切除可能なためIB期症例に対して十分根治的である。

頸部切断部位決定および子宮動脈下行枝切断

術前のMRを参考にしながら最終的には術中超音波検査により、子宮頸部の切断部

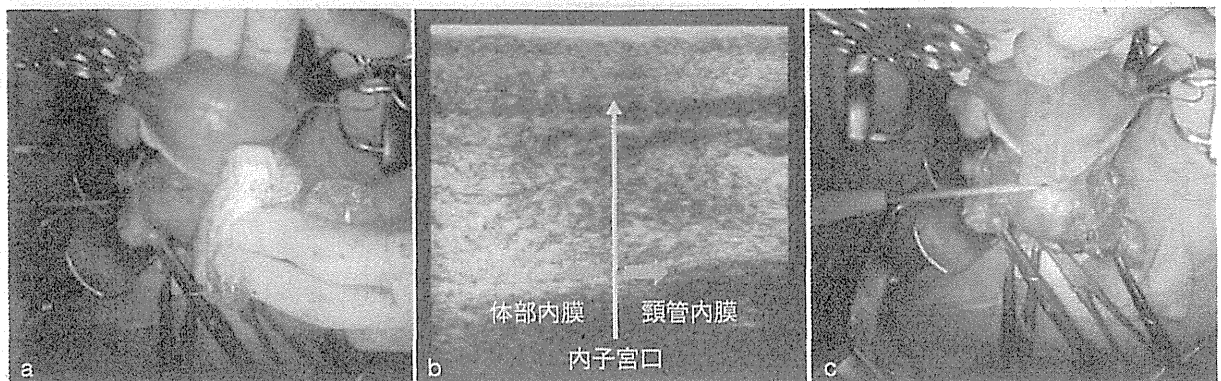


図3 術中超音波検査による頸部切断部位の決定

子宮前壁漿膜面に直接、超音波プローベを当て (a)、内子宮口の位置を確認し (b)、それに5～10 mmの頸管を加えた部分を切断部位としてマーキングする (c)。

位を決定する。子宮前壁漿膜面に直接超音波プローベを当て (図3a)、内子宮口の位置を確認 (図3b) して、内子宮口から腔側に頸管を少なくとも5 mm、可能なら10 mm 残すレベルにマーキングする (図3c)。術前MRの矢状断像で内子宮口の位置は容易に確認できるが、それから求めた子宮底部から頸部切断予定部位までの距離は、術中の子宮牽引保持により5 mmほど延長するのが一般的である。よって、術前のMRを参考にしながら術中超音波検査により頸部の切断レベルを最終決定する。このように超音波検査にて切断部位を正確に決定することは腔式頸部摘出術では不可能で、腹式術式の利点である。

子宮壁に向かって子宮動脈をさらに露出後、下行枝を同定・切断し二重結紮する。上行枝から子宮壁に入っていく分枝は頸部切断予定レベルまで順次切断する。子宮動脈下行枝は、先に体部側壁で蛇行する子宮動脈の上行枝を見つけてからそれを腔側に手繰れば容易に同定できる (子宮動脈本幹から上行枝と下行枝の分岐点を探しに行くより、早くかつ正確に下行枝を同定できる)。

子宮動脈温存例の妊娠時、子宮-腔吻合部周囲に高度の静脈瘤が発生し分娩までの管理に難渋した⁴⁾。原因として、子宮静脈は切断し子宮動脈のみ温存するため、子宮-腔吻合部周囲の組織にうっ血などの異常が生じ、術後に潜在性の静脈瘤が形成されるのではと考えている。それが妊娠時の血流増加により、高度な静脈瘤として出現したと推測する (術後の吻合部周囲の感染や頸管縫縮術も静脈瘤の発生を助長するのかもしれない)。そこで筆者らは2009年11月より両側子宮動脈をあえて切断している。温存しなくても子宮体部の血流は両側卵巣動脈-子宮動脈間の吻合を介して速やかに回復するし、両側子宮動脈切断後の自然妊娠も成立したことから、妊孕性に対する大きなデメリットはないと考えている。ただし子宮動脈を温存しない場合、新たな頸部 (neocervix) 側壁の子宮動静脈を頸部切断レベル直近まで残すことが、卵巣動静脈からの血流がneocervixを栄養するのに重要と考えている (特に頸部感染を起こしやすい術後早期のneocervixに対する阻血回避に重要)。

腔管切断～頸部切断

腔壁を2～3 cmつけるように腔管を切断し、両側腔断端のみ結紮する。マーキング

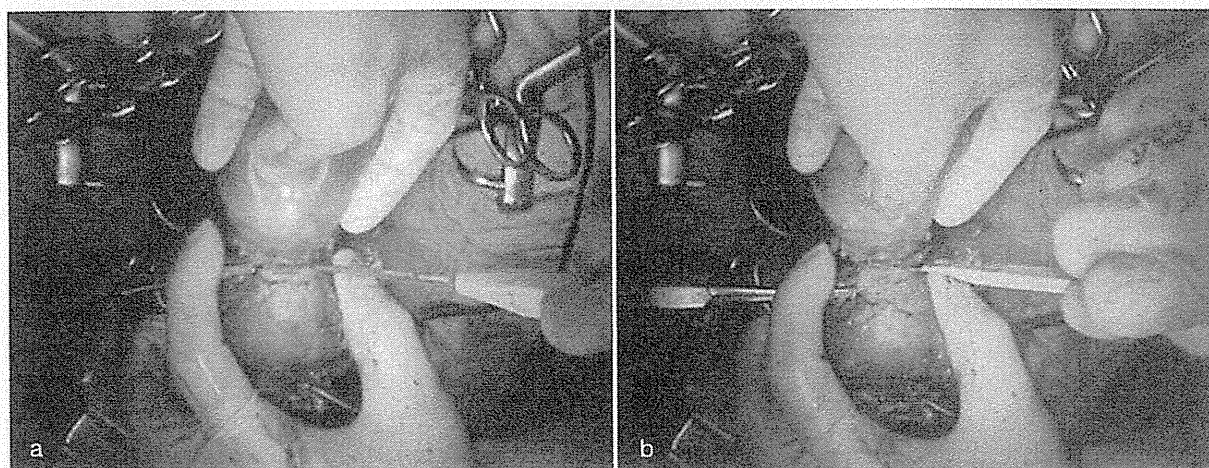


図4 子宮頸部の切断

マーキングしておいた切除予定レベルで頸部を電気メスにより切断する (a). 術中病理診断する頸管内膜の部分は cold メスで切断する (b).

しておいた切除予定レベルで頸部を電気メスにより切断する (図4a). 術中病理診断する頸管内膜の部分は診断精度を高めるため, cold メスで切断する (図4b). 病理検査時は摘出頸部の断端から 2.5 mm おきに薄い円板を 2 つ作成するように輪切りする. 両切片を凍結させ, 頸部断面と 5 mm 離れた断面から病理診断用の切片を作成する. 頸部切除断面のみを術中検査する施設もあるが, skip lesion がありうる腺癌も対象としていること, および扁平上皮癌であっても少なくとも 5 mm のマージンは確保したいことから, 筆者らは 5 mm 病巣寄りの断面も術中検査している. 頸部切断時の出血は通常軽度で, 止血も電気メスによる凝固で十分である.

頸管縫縮術

断端の術中病理検査に問題なければ頸管縫縮術を行う. 子宮頸管に 8 号ヘガール頸管拡張器を挿入した状態で, 針付 0 号プロリン® 糸で頸管縫縮術を行う. 感染を起こしにくい針付非吸収糸として, エチボンド® 糸がよく使われているが, 撚糸で細菌増殖の温床となりうる. 筆者らはモノフィラメントの針付非吸収糸であるプロリン® 糸に変更したが術後の感染予防により効果的な印象がある. 内子宮口レベルの高さで, 頸管の 6 時方向から刺入し 180° 運針ののち, いったん 12 時方向に針を出し, 再び近傍から刺入し返すように 180° 運針し 6 時方向に向けて針を出す. 決して締め付けないように非常に緩く縫合する (強く結ぶと術後の頸管狭窄を誘発する). このように非吸収糸の縫合断端は膀胱側でなくより安全な直腸側とする. もう 1 針, 同様に運針・縫合し二重に頸管縫縮術をおく. 腔式頸部摘出術の場合, 頸管縫縮は McDonald 術式に準じて行われることが多く, 腔内に縫縮糸の一部が露出することになる. これに対し腹式術式では頸管縫縮糸は Shirodkar 術式に準じて頸部漿膜下に埋没が可能で, さらに縫合端も腔管との吻合時に骨盤後腹膜腔内に埋没できるので腔内に縫縮糸は露出せず, これは術後の吻合部周囲感染の回避に有利と考えられる.

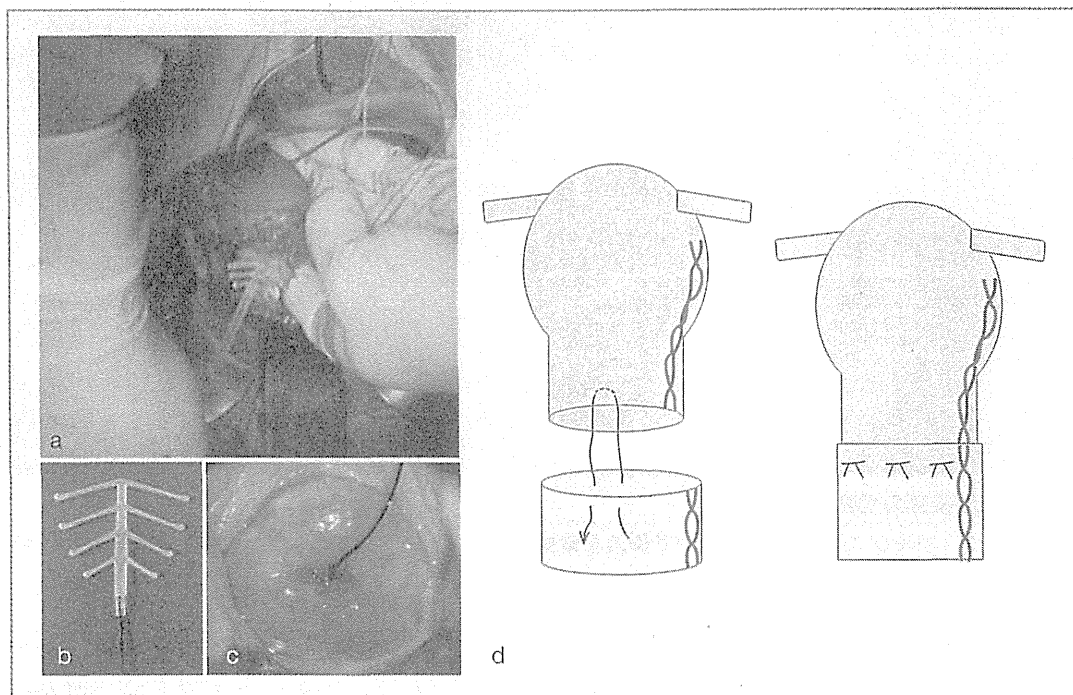


図5 頸部-膣管の吻合

子宮腔内にFD-1[®]を挿入する(a)。FD-1[®]の紐部分(b)により、術後の頸管閉鎖が予防される(c)。6時と12時方向にコの字縫合を置き、子宮側壁の動静脈を圧迫しないように、その両側に同様のコの字縫合を置く(d)。以上6か所の縫合糸を手繰りながら、膣管の断端がneocervixを包み込むように縫合糸を結紮する。

頸部-膣管の吻合

へガールを抜去し、図5aのように子宮腔内に紐付きの避妊リングであるFD-1[®]を挿入〔紐による術後の頸管閉鎖の予防目的(図5b, c)〕後、頸部断端と膣管の吻合に移行する。図5dのように、まず6時と12時方向に強強弯針付の2-0モノクリル糸[®]によりコの字縫合を置き、その両側に(子宮側壁の動静脈を圧迫しないように)同様のコの字縫合を置く。以上6か所の縫合糸を手繰りながら、膣管の断端がneocervixを包み込むように縫合糸を結紮するが、これにはneocervixを以前の子宮膣部のように腔内に突出させるだけでなく、術後の性交痛(将来の妊娠を目的とした本術式では予防すべき合併症)を回避するメリットがある。膣管と頸部断端との吻合には強強弯針のついた糸が便利である。当初は2-0バイクリル糸[®]を使っていたが手繰り寄せながら頸部断端と膣管を接近させる際に糸の滑りが悪く、組織に負担をかけることが多かった。おなじ強強弯針付の2-0モノクリル糸[®]を試用したところ、非常にスムーズに頸部断端と膣管を手繰り寄せることができたので、それ以降は同糸を愛用している。

円靭帯再建～骨盤腹膜閉鎖～閉腹

左右骨盤後腹膜腔に経腹壁持続吸引ドレーンを留置後、両側円靭帯を再吻合し骨盤腹膜を縫合する。術後の妊娠率向上のため骨盤内の癒着は極力避けたいので、骨盤腹膜は吸収糸による連続縫合で閉鎖し、途中、円靭帯吻合部断端は埋没させている。癒着防止

剤シートを腹膜縫合部、卵管采周囲などに貼付後、将来の採卵の可能性を考慮して、両側卵巣を Douglas 窩に誘導して閉腹する。

おわりに

以上述べてきたように、腹式広汎子宮頸部摘出術は子宮動脈の温存と膣断端-温存子宮の吻合以外、通常の広汎子宮全摘出術とほぼ同様に行える（子宮動脈を切断する場合はより簡単）。筆者が九州大学在籍中に行った2005年からの臨床試験では再発例がなかったため、鹿児島大学異動後の2014年からの臨床試験では「病巣サイズの適格条件を、①腫瘍横径は扁平上皮癌で4 cm 以下、腺癌で3 cm 以下、②腫瘍の奥行きは扁平上皮癌では内子宮口まで1 cm 以上の cancer free space が確保できるもの、腺癌では表在型か外向発育型のもの（浸潤の深い潰瘍型やバレル型は除く）」と適応拡大した。術中のSN検査に関しては横径3 cm 以下の症例に限るとし、3~4 cm の扁平上皮癌症例に対してはSNの同定を試みるものかならずバックアップ郭清を併用することとした。

本術式は厳格な術前適格基準や術中の迅速検査などにより安全性を担保しながら行う臨床試験レベルの手術であり、婦人科腫瘍専門医のみならず不妊症専門医および周産期専門医が協力して行う集学的手術療法である。エンドポイントは再発なく術後に生児を得ることなので、希望する患者にはパートナーや家族も含めた十分なインフォームドコンセントが必要である。説明文書には手術自体のリスクに加えて、妊娠の困難性および不妊治療が必要となる可能性、妊娠時の早産傾向などの分娩リスクを含める必要がある。

謝辞

本稿における2014年3月までの九州大学在任中の臨床試験等のデータは加藤聖子教授および矢幡秀昭講師をはじめとする九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学の皆様、本田浩教授をはじめとする同研究院臨床放射線科学の皆様、小田義直教授をはじめとする同研究院形態機能病理学の皆様、大久保文彦先生をはじめとする九州大学病院病理部細胞診部門の皆様、2014年4月以降現在までの鹿児島大学在任中の臨床試験等のデータは堂地勉教授および戸上真一助教をはじめとする鹿児島大学大学院医学総合研究科生殖病態生理学の皆様、吉浦敬教授および中別府良昭准教授をはじめとする同科放射線診断治療学の皆様、谷本昭英教授をはじめとする同科分子細胞病理学の皆様、米澤傑教授をはじめとする同科人体がん病理学の皆様の多大なご協力によるもので、この場を借りまして深甚なる謝意を表します。

● 文献

- 1) 小林裕明：当科における腹式子宮頸部摘出術の適格基準と疾病予後について。日婦腫瘍会誌29：668-674, 2011
- 2) 矢幡秀昭, 小林裕明：センチネルリンパ節の同定：広汎子宮頸部摘出術の場合。OGSNOW14：88-93, 2013
- 3) Ogawa S, Kobayashi H, et al：Sentinel node detection with ^{99m}Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Int J Clin Oncol 15：52-58, 2010
- 4) 小林裕明：子宮頸部摘出術後の妊娠・分娩に関する問題点。産婦手術21：59-68, 2010
- 5) 小林裕明：子宮疾患・子宮内膜症の臨床：頸部腫瘍機能温存手術。日本臨床67：215-220, 2009

第8回 業績集

第8回ふくおか 臨床医学研究賞

1

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術前後での右心室代謝の機能的評価

福本 義弘(久留米大学医学部 心臓・血管内科 主任教授)

2

慢性血液透析患者におけるLOH症候群・動脈硬化に対するL-カルニチン投与の意義についての検討

深水 圭(久留米大学医学部 内科学講座腎臓内科部門 准教授)

3

自発運動や食行動制御機構における摂食促進ホルモン・グレリンの役割

田尻 祐司(久留米大学医学部 内科学講座 内分泌代謝内科部門 准教授)

4

冠動脈疾患における抗血小板剤併用療法は頭蓋内微小出血を増加させるか

甲斐 久史(久留米大学医学部 心臓・血管内科 准教授)

5

下部直腸癌に対するロボット支援下自律神経温存直腸間膜全切除術・側方リンパ節郭清術の確立と妥当性の評価

野村 明成(佐賀大学医学部 一般・消化器外科学講座 講師)

6

血漿遊離DNAを用いた分子標的薬効果モニタリングシステムの確立と血漿遊離DNAの役割についての検討

荒金 尚子(佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科 講師)

7

臨床応用を目指した新規組織工学的手法による次世代型心臓血管臓器再生医療の開発

森田 茂樹(佐賀大学医学部附属病院 胸部・心臓血管外科 教授)

第8回ふくおか 医療活動功労賞

1

福岡の医療・健診・健康情報の見える化の推進

志村 英生(福岡大学病院 医療情報部 教授)

2

高齢者の排泄管理

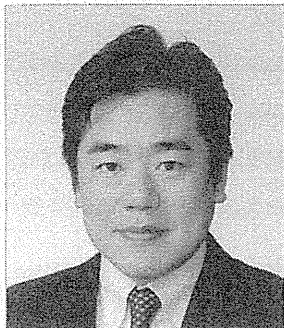
宮崎 良春(特定非営利活動法人 福岡高齢者排泄改善委員会 理事長)

3

早期子宮頸がんに対するセンチネルリンパ節ナビゲーションサージャリーの確立とそれを併用した若年子宮頸がん患者への妊孕性温存手術(腹式広汎子宮頸部摘出術)の開発と普及

小林 裕明(九州大学大学院 医学研究院 生殖病態生理学 准教授)

活動テーマ>>>



早期子宮頸がんに対するセンチネルリンパ節ナビゲーションサージャリーの確立とそれを併用した若年子宮頸がん患者への妊孕性温存手術(腹式広汎子宮頸部摘出術)の開発と普及

小林 裕明 [九州大学大学院 医学研究院 生殖病態生理学 准教授]

活動の概要

1. 活動期間: 2002年~2015年

2. 活動の背景・目的

子宮頸がん手術では徹底的なリンパ節郭清が標準的に行われるが、術後生じうる下肢リンパ浮腫やリンパ嚢胞は患者にとって大変な苦痛である。結果的には転移もないのにリンパ節郭清が行われたため術後の下肢リンパ乳腫が生じ、仕事・家事や性交渉への支障だけでなく、整容性の低下から外出すら避けてきた多くの頸がん患者が存在する。乳がんのようにセンチネルリンパ節(SN)ナビゲーションサージャリー(SNNS)ができれば、その様な頸がん患者を苦しみから救えることになる。

我々は放射線科と病理部の協力のもと2002年よりIRB承認の臨床試験として、頸がん患者の手術時にSN同定を試みた。進行症例ではSNを同定できない場合があるものの、初期の症例であれば安定して同定が可能で、SN生検により下流のリンパ節転移の有無を正確に予測できることを欧文誌に報告した(下記業績1:平成22年度日本癌治療学会優秀論文)。これにSNの術中転移診断を併用することでリンパ節郭清を省略するSNNSが可能となるが、これは頸がん術後の下肢リンパ浮腫等を減少させるばかりでなく、少数のSNに病理検査を集中できることによる転移診断の精度向上にもつながる。論文報告当時は九州大学と東北大学の2施設が国内でSNNSを試みようとする施設であったが、その後の普及活動により現在では10を超える婦人科がん専門施設がSNNSの臨床試験に着手し、現在、頸がん手術での保険適用に向けグループ活動している。

他方、近年頸がんの罹患率は検診の普及などにより低下傾向にはあるものの、性交開始の低年齢化などを

背景に若年患者は増加する一途である。まだ出産経験のない若い女性にとって、浸潤子宮頸がんと診断されて子宮摘出を余儀なくされることは大変な悲しみで、将来の妊娠だけでなく、未婚の場合は結婚さえもあきらめる患者が増えてきている。このことは晩婚・晩産化にある本邦において大きな社会問題であり、将来の妊娠を可能とする浸潤頸がんの治療法開発が切望されていた。そこで我々は欧米で試みられていた腹式広汎子宮頸部摘出術(図のごとく、開腹下に頸がん病巣が限局する子宮頸部に周囲靱帯および腔壁をつけて切除後、残る子宮を腔管と吻合・再建する)の臨床試験を企画し、慶応大学に次いで国内2番目の施設として2005年よりIRB承認のもと開始した。

このような背景のもと、我々はSNNSを広汎子宮頸部摘出術に併用し、SN転移陰性例に限り子宮を温存すれば、より安全に妊孕性を温存できるばかりでなく女性にとって苦痛である下肢リンパ浮腫等の術後合併症を激減させ得ると考えた。この2つの新たな手術手技を併用して頸がん患者術後のQOL向上を目指すことが今回の活動の目的であった。

3. 活動の成果

現在まで130例を超える症例に本術式を施行し(一部、準広汎および単純子宮頸部摘出術も含む)、全例再発なく順調に経過している。術後、約3割の患者が妊娠を目指しているが、現在までに12名が妊娠し、うち6名が無事に生児を得た(残る3例は初期の流産、3例は現在妊娠経過中)。100例を超えて再発なく経過している施設は国内のみならず海外にも無く、良好な成績が得

られているが、その理由としてSNNSの併用による子宮温存の安全性強化が挙げられる。すなわち、術中にSNを同定してそれに転移が無いと診断された症例に限って子宮体部を温存し腔管と吻合することで、再発のリスクを低減できたと考える。また温存できた症例はリンパ節郭清を省略している訳なので、術後の下肢リンパ浮腫や骨盤リンパ嚢胞に悩まされる患者も激減した。

この成果を学会や論文で報告することに加え、他施設への指導執刀や見学希望医師の受け入れを続けてきたこともあり、現在本邦で広汎子宮頸部摘出術を施行する施設は40を越すまでに増えてきた。術後の経過観察および妊娠・分娩管理は、本術式を熟知し、かつNICUが完備した産婦人科施設で行うべきなので、本術式の全国的普及は将来の妊娠を望む頸がん患者にとって大変好ましいことである。これと同時に、通常の子宮全摘出術でもSNNSを併用し、術後下肢リンパ浮腫を回避しようとする施設も増えてきた。現在、SNNSの頸癌に対する保険承認を目標に多施設共同試験を計画中である。

我々のこの取り組みは新聞報道などでも取り上げられたため、臨床試験開始後は他施設からも多数の症例を紹介頂いた。施行した患者の約7割は福岡県内からの紹介症例で、残る約3割は九州を中心に遠くは関東など他県から紹介頂いた症例である。広汎子宮頸部摘出術しか将来の妊娠を可能とする治療法が無い現在、本術式は頸がんの若年化と相まって今後ますます普及していくと思われる。今後は、本法のさらなる改善（特に妊娠率向上と安全な分娩への工夫）に取り組み、その成果を適時報告し本術式のさらなる普及に努めていく所存である。また同じ低侵襲手術であるロボット手術との併用は非常に魅力的であり、現在ロボット手術における

術式の応用を試みている。

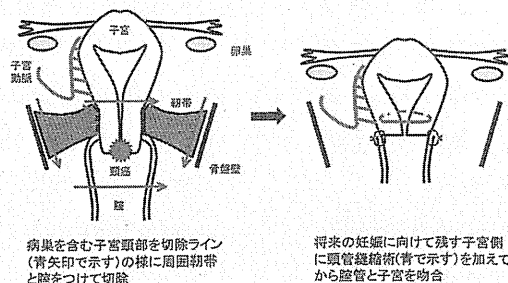
以上が、頸がんに対するSNNSと、それを応用して安全を高めた腹式広汎子宮頸部摘出術の臨床試験に関する活動内容である。最後に我々の活動に対してこのような栄えある賞を与えて下さった医療・介護・教育研究財団に心より御礼申し上げます。

4. 研究後学会発表等

- 1) Ogawa S, Kobayashi H (corresponding author), et al: Sentinel node detection with ^{99m}Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Int J Clin Oncol 15(1): 52-8, 2010
- 2) 小林裕明: あなたにもできる最先端の婦人科手術～広汎子宮頸部摘出術. 臨床婦人科産科 68: 672-679, 2014
- 3) 小林裕明: 子宮頸がんに対する広汎子宮頸部摘出術とロボテックサージャリーにおけるセンチネルノード・ナビゲーションサージャリーの応用. 産婦人科の実際 63: 1125-1134, 2014
- 4) 小林裕明: 広汎子宮頸部摘出術. OGS NOW 機能温存の手術 疾患治療と妊娠・性機能の予後に配慮して(メジカルビュー社) 13: 128-137, 2013
- 5) Kobayashi H, et al: Prognosis and postsurgical complications of 78 cervical cancer patients who received abdominal radical or simple trachelectomy in our hospital during these 6 years. 2nd Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology. 2011.11.03 Seoul, Korea

資料

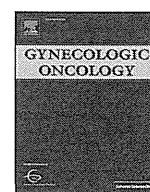
図 広汎子宮頸部摘出術の切除部位(左)と温存子宮-腔管吻合(右)





Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/gygno

Phase II trial of oral etoposide plus intravenous irinotecan in patients with platinum-resistant and taxane-pretreated ovarian cancer (JCOG0503)[☆]

Koji Matsumoto^{a,*}, Noriyuki Katsumata^b, Taro Shibata^c, Toyomi Satoh^d, Motoaki Saitou^e, Mayu Yunokawa^f, Tadao Takano^g, Kenichi Nakamura^c, Toshiharu Kamura^h, Ikuo Konishiⁱ

^a Hyogo Cancer Center, Japan

^b Nippon Medical School Musashikosugi Hospital, Japan

^c JCOG Data Center, Multi-institutional Clinical Trial Support Center, National Cancer Center, Japan

^d University of Tsukuba, Japan

^e Jikei University Hospital, Japan

^f National Cancer Center Hospital, Japan

^g Tohoku University Hospital, Japan

^h Kurume University School of Medicine, Japan

ⁱ Kyoto University Hospital, Japan

HIGHLIGHTS

- A phase 2 study with oral etoposide and IV irinotecan for 60 pts (14 elderly) with platinum-resistant ovarian cancer
- The response rate, PFS, and OS was 21.7% (less than boundary), 4.1 and 11.9 months, respectively.
- Febrile neutropenia and possible TRDs occurred in 11 (4 elderly) and 3 (2 elderly) pts, respectively.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 August 2014

Accepted 24 October 2014

Available online xxx

Keywords:

Ovarian cancer

Platinum resistant

Taxane pretreated

Combination chemotherapy

Irinotecan

Oral etoposide

ABSTRACT

Objective. To assess the safety and efficacy of the combination of oral etoposide and intravenous irinotecan in patients with platinum-resistant and taxane-pretreated ovarian cancer.

Methods. Eligible patients (age, 20–75 years; platinum-free interval, ≤ 28 weeks) with an adequate organ function received oral etoposide (50 mg/m² once a day) from day 1 to day 21 and intravenous irinotecan (70 mg/m²) on days 1 and 15. The regimen was repeated every 28 days up to 6 cycles. The primary endpoint was the response rate (RR) with a threshold of 20%. The response was evaluated according to RECIST 1.0 and Gynecologic Cancer Intergroup CA-125 Response Definition, and toxicities were evaluated according to CTCAE version 3.0. This trial was registered at UMIN-CTR as UMIN000001837.

Results. Between April 1, 2009 and January 20, 2012, 61 patients were enrolled. Sixty patients were eligible. 1 CR and 12 PRs were confirmed; RR was 21.7% ($p = 0.42$, the exact binomial test). PFS and OS were 4.1 and 11.9 months, respectively. Major toxicities of \geq grade 3 were neutropenia (60%), anemia (36.7%), thrombocytopenia (11.7%), febrile neutropenia (18.3%), fatigue (13.3%), anorexia (11.7%), and nausea (11.7%). Three patients died from treatment related death (interstitial pneumonia, a pulmonary embolism, and DIC due to infection). Two of these patients were aged ≥ 65 years.

Conclusions. Oral etoposide and intravenous irinotecan had a moderate RR but did not meet the primary endpoint. Because of toxicity, we do not recommend this regimen outside of clinical trials. In particular, when considering this regimen for elderly patients, extreme caution is advised.

© 2014 Published by Elsevier Inc.

[☆] The study was supported in part by the National Cancer Center Research and Development Funds (23-A-16, 23-A-17 and 26-A-4), the Grant-in-Aid for Clinical Cancer Research (17S-1, 17S-5, 18-6, 20S-1, and 20S-6) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

* Corresponding author at: Hyogo Cancer Center, Division of Medical Oncology, 13-70, Kitaoji-cho, Akashi, Hyogo 673-8558, Japan. Fax: +81 78 929 2380.

E-mail address: kojmatsumo@hp.pref.hyogo.jp (K. Matsumoto).

Introduction

Ovarian cancer is the most lethal gynecological cancers in Japan. The standard first-line chemotherapy regimen is carboplatin plus paclitaxel [1,2]. Although the first-line chemotherapy is effective, more than 60% of the patients with advanced-stage cancer die of recurrent disease. After relapse, the choice of second-line chemotherapy depends on the platinum-free interval (PFI), which is a predictive factor of the effect of repeating platinum agents. The cutoff point of PFI is generally 6 months. Patients who experience recurrence within 6 months after previous chemotherapy are regarded as platinum resistant and receive subsequent line chemotherapy with a single agent, such as pegylated liposomal doxorubicin [3], topotecan [3], or gemcitabine [4]. When administered as monotherapy, many cytotoxic agents have shown activity against recurrent ovarian cancer; however, response rates (RRs) are generally low, such as 6–12% [3,4], and the responses last for a short duration because of resistance to monotherapy. Combination chemotherapy may circumvent this resistance and halt disease progression because a lower dose of two drugs with different mechanisms may reduce toxicity and enhance efficacy [5].

Irinotecan, a semisynthetic derivative of camptothecin, is a prodrug with little inherent inhibitory activity against topoisomerase I and is converted by carboxylesterases to its more active metabolite, SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin). In vitro, SN-38 is 250–1000 times more potent than irinotecan as a topoisomerase inhibitor. For platinum-resistant patients, irinotecan shows modest activity [6–8] as monotherapy when administered once a week, once every 2 weeks, and once every 3 weeks.

Etoposide is a semisynthetic glucosidic derivative of podophyllotoxin [9]. Intravenous etoposide has been tested in two phase II trials and has shown a relatively low RR (0% and 8.3%) [10,11] in patients with recurrent ovarian cancer. In contrast, oral etoposide has shown better efficacy, with RR of 26.8% in patients with a platinum-resistant relapse of ovarian cancer [12].

Topoisomerase I inhibitor treatment induces an increase in the S-phase cell population with an increase in topoisomerase II mRNA expression. Thus, topoisomerase I inhibitor can modulate topoisomerase II levels to enhance the effect of topoisomerase II inhibitors [13,14].

Eder et al. reported the results of an in vivo study. They showed that a combination of irinotecan and etoposide has a synergistic effect according to both a tumor excision assay and a tumor growth delay assay [15]. A phase I trial of topotecan and oral etoposide revealed severe myelosuppression but promising efficacy against platinum- and taxane-pretreated ovarian cancer [16].

The dose limiting toxicity of irinotecan is diarrhea, different from that of topotecan (myelosuppression). Accordingly, combining etoposide with irinotecan may improve the risk–benefit balance of dual inhibition of topoisomerase. The results of a phase I trial of this combination in patients with platinum-treated advanced epithelial ovarian cancer were reported at ASCO 2002 [17]. The recommended dose for a further study was as follows: oral etoposide 50 mg/m²/day on days 1–21 and intravenous irinotecan 70 mg/m² on days 1 and 15. The regimen was repeated every 4 weeks.

In this phase I trial, four objective responses [2 complete responses (CRs) and 2 partial responses (PR)] were achieved among 24 patients, including 1 PR in clear cell carcinoma. Nishio et al. reported the results of a feasibility study in patients with platinum- and taxane-resistant ovarian cancer; the study was conducted by selected hospitals in Tohoku and Kyushu districts in Japan [18]. RR, time to progression, and overall survival (OS) were 44%, 9 months, and 17 months, respectively. This promising result led us to undertake a nationwide phase II trial.

Methods

Patients

Eligible patients (age, 20–75 years) had progressive or recurrent epithelial ovarian cancer, tubal cancer, or peritoneal cancer, with PFI

(measured from the most recent platinum-containing regimen) of ≤ 28 weeks and a history of taxane treatment. The eligibility criteria included a measurable disease according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.0) or a non-measurable disease meeting the GCI CA-125 response definition [19]. Measurable lesion was defined as maximum tumor diameter of 20 mm or larger in CT with a slice of 6–10 mm or that of 10 mm or larger in CT with a slice ≤ 5 mm. Patients must be able to eat and drink without requiring parenteral nutrition. Other criteria included ECOG performance status, 0–2; absolute neutrophil count, $\geq 2000/\mu\text{L}$; platelet count, $\geq 100,000/\mu\text{L}$; serum creatinine, ≤ 1.5 mg/dL, total bilirubin, ≤ 1.5 mg/mL; and aspartate aminotransferase (AST), ≤ 100 IU/L. The patients were excluded if they had prior irinotecan, topotecan, or etoposide treatment; prior radiation; uncontrolled hypertension; a history of myocardial infarction or heart failure within 6 months; current unstable angina; mental illness or mental symptoms that would affect the participant's decision to participate; pregnancy or lactation; bowel obstruction; chemotherapy or a surgical procedure within 28 days; continuous systemic steroid; an active bacterial or fungal infection with a fever of ≥ 38.5 °C; hormonal or biological therapy within 14 days; malignancy within 5 years (except carcinoma in situ or intramucosal cancer); drainage of effusion, or ascites within 28 days; effusion or ascites to be drained at registration; pulmonary embolism or a history of pulmonary embolism with deep vein thrombosis requiring treatment.

Treatment

The patients received oral etoposide at 50 mg/m² (for patients with body surface area < 1.0 , 1.0 – < 1.5 , 1.5 – < 2.0 , or ≥ 2.0 m²: 25, 50, 75, or 100 mg/day, respectively) once a day from day 1 to day 21, and received intravenous irinotecan (70 mg/m² over 90 min) on days 1 and 15. The regimen was repeated every 28 days up to 6 cycles until disease progression, unacceptable toxicity, or patient refusal occurred.

To begin the subsequent cycle, the pretreatment absolute neutrophil cell and platelet counts, AST, total bilirubin, and serum creatinine were $\geq 1000/\mu\text{L}$, $10 \times 10^4/\mu\text{L}$, ≤ 100 IU/L, ≤ 1.5 mg/dL, and ≤ 1.5 mg/dL, respectively. Other criteria to begin the subsequent cycle included non-hematological toxicities (nausea, vomiting, anorexia, diarrhea, fatigue, fever, febrile neutropenia, and infection) \leq grade 1, constipation \leq grade 2, and no G-CSF within the last 2 days. Treatment modification criteria are listed in Appendix A1–2.

Endpoints

The primary endpoint was RR in all eligible patients. In patients with a measurable lesion, the response was evaluated according to RECIST 1.0 [20] and reviewed by independent radiology review. In patients with a non-measurable lesion, the response was assessed according to Gynecologic Cancer Intergroup CA-125 Response Definition [19]. To calculate RR, the sum of the number of responders was divided by the number of all eligible patients. The secondary endpoints were progression-free survival (PFS), OS, and adverse events. OS is defined as days from registration to death from any cause. OS was censored on the last day of follow-up when a patient was alive. PFS is defined as days from registration to disease progression (radiological, CA-125, or symptomatic) or death from any cause. PFS was censored on the latest day when the patient was alive without any evidence of progression.

Study design and statistical analysis

This study was a phase II trial with a two-stage design according to the Southwest Oncology Group (SWOG) [21]; we intended to evaluate this regimen as a test arm for a subsequent phase III trial. We assumed that the expected value of the primary endpoint was 35% and the threshold value was 20%. In this situation, the sample size ensuring at least 80% power with a one-sided alpha of 0.05 was 55 participants.