

再発卵巣癌に対する手術療法

恩田 貴志

北里大学医学部婦人科学

卵巣癌再発例に対する第二次腫瘍縮小手術の有用性に関して、過去の多くの報告で、選択された特定の症例においては、手術が完遂できれば、手術により良好な予後が得られることが示されている。しかしながら、手術適応や、理想的な手術の目標などについては、未だ確立された指標は存在しない。また、手術症例で得られる良好な予後が、化学療法単独治療よりも良好なのか、良好な予後が手術の成功によるものか腫瘍自身の特性によるものなのか、も未だ不明である。本稿では、卵巣癌再発例の再発後の治療成績、第二次腫瘍縮小手術の適応や、手術の目標について解説し、手術の有用性を検証するための第Ⅲ相比較試験についても紹介する。

Key words: 再発卵巣癌, 第二次腫瘍縮小手術, 第Ⅲ相比較臨床試験

はじめに

卵巣癌に対する治療は手術と化学療法の組み合わせが基本であり、初回治療の現在の標準治療は、最初に開腹手術を行ない術後に化学療法を行なう方法である。最初の開腹手術は、卵巣癌であることの診断、組織型の診断、正確な進行期の診断を目的として、子宮、卵巣、卵管、大網の切除、リンパ節の摘出などが行われ、staging laparotomyと呼ばれる。進行卵巣癌の場合、転移病巣の切除も行われ、初回腫瘍縮小手術(primary debulking surgery: PDS)とも呼ばれる。Griffiths¹により初回手術の残存腫瘍径と予後の関連が示されて以降、PDSで最大残存腫瘍径が基準値以下となるoptimal debulkingが達成できればoptimalが達成できなかったsuboptimalの場合に比べ良好な予後が得られることが、多くの研究者により確認され、現在ではoptimal debulkingを目標に、PDSで最大限の努力で可及的腫瘍切除(maximum debulking)が行われるのが一般である。Optimal debulkingの定義は、研究者による違いや、時代による変遷など、最大残存腫瘍径0.5 cm～2 cm以内の種々の定義が用いられるが、近年は1 cm以内や0 cmなどの定義が多く用いられる。

一方、この標準治療に対して、最初に術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy: NAC)と呼ばれる化学療法を数回行った後に、中間期腫瘍縮小手術(interval debulking surgery: IDS)と呼ばれる腫瘍縮小手術を行い、さらに術後化学療法を追加する治療法が注目され、この治療法の有用性が、標準治療との第Ⅲ相比較

試験で検討されている^{2,3}。いずれにしても、初回治療に於いては手術の有用性が確立されていると言えるが、再発卵巣癌に対する第二次腫瘍縮小手術(secondary debulking surgery: SDS)の有用性に関しては、十分に確立されている訳ではない。卵巣癌に対してSDSと呼ばれる手術が行われる状況として、PDSが不十分に終わったために、化学療法の途中でIDSとして行われる場合、化学療法終了時に腫瘍の残存を認めるため、再度摘出を試みる場合、化学療法中の腫瘍の増大に対して腫瘍摘出を試みる場合、寛解後の再発に対して、腫瘍摘出を試みる場合などがある。ここでは寛解後の再発に対するSDSについて解説する。

再発卵巣癌に対する第二次腫瘍縮小手術(SDS)の初期の治療報告

1. SDSの手術完遂度と予後

1983年にBerek⁴らは、卵巣癌32例に対するSDSについて、optimal debulking(残存腫瘍<1.5 cm)が得られれば、再発後の生存期間中央値(median survival time: MST)20Mで、suboptimal症例の5Mに比べて、予後の改善が期待できる(P<0.01)ことを報告した。但し、この32例には初回治療中の症例も含まれており、再発例のみを対象とした報告ではなかった。再発例のみを対象としたSDSの報告は、1989年のMorris⁵らが最初と思われる。Morrisらは、再発卵巣癌30例を対象として、SDSを行い、optimal(残存腫瘍<2 cm)症例と、suboptimal症例でMSTの有意な改善は認められず、再

Table 1. Treatment outcomes of SDS for recurrent ovarian cancer

Author	Year	N	Optimal cytoreduction		Median survival		P value
			Definition	Proportion	Optimal	Suboptimal	
Morris ⁵	1989	30	<2 cm	57%	18M	13M	NS
Jänicke ⁶	1992	30	NED	47%	29M	9M	0.004
Vaccarello ⁷	1995	38	<0.5 cm	37%	>41M	23M	<0.0001
Eisenkop ^{8,9}	1995	36	NED	83%	43M	5M	0.03
	2000	106	NED	82%	44M	19M	0.007
Landoni ¹⁰	1998	38	NED	100%	29M	NA	NA
Cormio ¹¹	1999	21	NED	71%	32M	9M	0.02
Gadducci ¹²	2000	30	NED	57%	37M	19M	0.04
Zang ¹³⁻¹⁵	2000	60	<1 cm	38%	19M	8M	<0.0001
	2003	60	<1 cm	38%	18M	13M	0.021
	2004	117	<1 cm	62%	27M	15M	<0.0001
Munkarah ¹⁶	2001	25	<2 cm	72%	57M	25M	NS
Tay ¹⁷	2002	46	NED	41%	38M	11M	0.002
Bristow ¹⁸	2002	21	<1 cm	71%	61M	26M	<0.02
Summary		21~117	NED~<2 cm	37%~100%	18M~61M	5M~26M	

NA: not available, NS: not significant, NED: no evidence of disease

Table 2. Factors influencing optimal debulking and survival after recurrence

Significant factors	Optimal debulking	Survival after recurrence
Factors at initial treatment		
Neoadjuvant chemotherapy		Zang ¹⁴
Residual tumor at PDS	Gadduci ¹²	Gadduci, ¹² Zang ¹⁴
Factors at recurrence		
Age	Bristow ¹⁸	
Disease free interval	Jänicke ⁶	Eisenkop, ⁸ Eisenkop, ⁹ Gadduci, ¹² Zang, ¹³ Tay ¹⁷
PS	Eisenkop, ⁸ Eisenkop ⁹	Eisenkop, ⁸ Zang ¹⁵
Recurrent tumor size	Eisenkop, ⁸ Eisenkop ⁹	Eisenkop ⁹
Massive ascites	Zang ¹³	Zang ¹³
Number of recurrent tumors	Zang, ¹⁵ Tay ¹⁷	Gadduci, ¹² Zang ¹⁵
Factors during treatment for recurrence		
Chemotherapy prior to surgery	Eisenkop ⁹	Eisenkop, ⁸ Eisenkop ⁹
Second line chemotherapy		Zang ¹⁴
Bowel resection during SDS	Zang ¹⁵	
Residual tumor at SDS		Jänicke, ⁶ Vaccarello, ⁷ Eisenkop, ⁸ Eisenkop, ⁹ Cormio, ¹¹ Gadduci, ¹² Zang, ¹³ Zang, ¹⁵ Tay, ¹⁷ Bristow ¹⁸
Postoperative chemotherapy		Zang ¹⁵

PDS, primary debulking surgery; SDS, secondary debulking surgery

発例に対するSDSの有用性に関しては否定的であった。その後、Jänickeら⁶は、再発卵巣癌30例を対象としてoptimal (残存腫瘍0) 症例のMSTは29Mで、suboptimal 症例の9Mに比して有意な ($P = 0.004$) 予後改善が得られたとして、SDSの有用性を初めて示した。Jänickeらの報告以降、Vaccarello⁷, Eisenkop^{8,9}, Landoni¹⁰, Cormio¹¹, Gadducci¹², Zang¹³⁻¹⁵, Munkarah¹⁶, Tay¹⁷, Bristowら¹⁸が再発例を対象としたSDSの有用性について報告している (Table 1)。これらの報告は、Eisenkop⁹ やZang¹⁵以外は、いずれも少数例の報告であり、Eisenkopら^{8,9}の報告を除いてはretrospectiveなstudyである。また、SDSでは、完全切除とするものが多いものの、optimal surgeryの定義も、症例の選択基準も報告により様々であり一定したものではない。SDSにより有意な予後の改善が認められず、否定的な結論のMorrisら⁵の報告や、有意差が得られなかったMunkarahら¹⁶の報告もあるものの、その他の報告では、optimal surgeryが達成できれば良好な予後あるいは、suboptimalに比べて良好な予後が得られ、また比較的高い割合でoptimal surgeryが達成可能であることが示されている。再発卵巣癌に対するSDSの有用性は確立されてはいないものの、症例によっては、すなわち症例が適切に選択されれば、SDSが有用であることを示す結果と言える。

2. SDSにおけるoptimal debulkingと再発後の予後に関連する因子

Table 2に、SDSにおいてoptimal surgeryの達成と関連した因子、予後に関連した因子について、結果をまとめた。SDSにおけるoptimal surgeryの達成と関連した因子については、PDS時の残存腫瘍径、年齢、無病期間 (disease-free interval: DFI), PS (performance status), 再発腫瘍の大きさ、腹水の有無、再発腫瘍の数、SDS前の術前化学療法の有無、腸管切除の有無など多くの因子が報告されているが、有意な因子は報告によりまちまちであり、一定した見解は得られていない。再発後の予後に関連した因子ではやはり、初回治療時術前化学療法の有無、PDS時の残存腫瘍径、DFI, PS, 再発腫瘍の大きさ、腹水の有無、再発腫瘍の数、SDS前の術前化学療法先行の有無、二次化学療法の有無、SDS時残存腫瘍径、SDS後化学療法の有無などさらに多くの因子の関連が指摘されている。なかでも、SDS時残存腫瘍径の他では、初回治療後のDFIが極めて重要な因子であり、多くの報告でその関連が指摘されている。DFIのcut off値の設定は様々で、12Mで2群に分けるもの、18Mで2群に分けるもの、12M, 24Mあるいは12M, 36Mで3群に分けるもの等が報告されている (Table 3)。概して、 $DFI < 12M$ と $DFI \geq 12M$ では予後に有意差が認められることが多く、 $DFI \geq 12M$ が有意な

Table 3. Correlation between disease-free interval and survival after recurrence

Author	Year	cut off	Disease-free interval (Months)						P value
			6	12	18	24	30	36	
Morris ⁵	1989	18M	14M		19M			NS	
Jänicke ⁶	1992	12M	8M	29M			0.002		
Vaccarello ⁷	1995		NA						NS
Eisenkop ^{8,9}	1995	12M, 36M	19M	17M			43M	0.01	
	2000	12M, 36M	25M	44M			57M	0.05	
Landoni ¹⁰	1998	24M	24M		28M			NS	
Cormio ¹¹	1999	18M	18M		29M			NS	
Gadducci ¹²	2000	17.5M	15M		25M			0.039	
Zang ¹³⁻¹⁵	2000	12M	8M	12M			0.0224		
	2003		NA						NA
	2004	12M, 24M	18M	26M		40M		0.038	
Munkarah ¹⁶	2001	18M	42M		58M			NS	
Tay ¹⁷	2002	12M, 24M	6M	11M		39M		0.001	
Bristow ¹⁸	2002	12M	NA			NA		NS	

NA, not available; NS, not significant

予後因子と考えられている。

これらの報告から、再発卵巣癌に対しては、“DFI \geq 12M”であり“切除可能”であればSDSの対象となりうるというのが一般的な見解となった。

再発卵巣癌に対するSDS対象の選択

実地臨床において、DFIと画像診断による切除可能性の判定のみでSDSの適応を決定するのは時に困難である。予後に関連する可能性のある他の因子をどのように組み合わせるかを判断したら良いのか、提唱されるいくつかの症例選択規準を紹介する。

1. Ondaらの規準

Ondaら¹⁹⁾は、1987年1月から2000年9月までの間に、再発卵巣癌症例44例に対してSDSを行った。再発卵巣癌に対するSDSの適応を検討するため以下の解析を行った。再発治療後の予後に関連する因子として、初回治療時の所見のうち、腹腔内腫瘍の広がり(pT分類)、FIGO stage、傍大動脈リンパ節転移、骨盤リンパ節転移、系統的リンパ節郭清の有無、組織型、初回手術時残存腫瘍、の7因子、再発時の所見のうち、再発時の年齢、DFI、腹腔内腫瘍の有無、所属リンパ節転移の有無、遠隔転移の有無、肝転移の有無、再発腫瘍の数、腫瘍の最大径、多量腹水(> 500ml)の有無、PS、化学療法先行の有無、腸管切除の有無、SDS時の残存腫瘍の有無、の13因子、合わせて20因子について行った単変量解析では、SDS時の残存腫瘍のほかに、初回手術時のpT分類(P = 0.039)、FIGO stage(P = 0.045)、傍大動

脈リンパ節転移(P = 0.009)、DFI(P = 0.002)、肝転移の有無(P = 0.005)、再発腫瘍の数(P = 0.007)、腫瘍の最大径(P < 0.001)が有意な因子であった。これら7因子を用いた多変量解析では、DFI、肝転移の有無、再発腫瘍の数、腫瘍の最大径が独立した予後因子であった。良好な予後と関連する、DFI \geq 12M、肝転移なし、単発腫瘍、最大径 < 6cmの4つ因子のうち当てはまる因子の数は、SDSにおける完全切除割合と相関(P < 0.001)を認め、因子の数により再発後の予後にも違いを認めた。3因子以上を有する31例(G3/4)では、2因子以下の症例13例(G1/2、0因子の症例は不在)に比して有意に予後良好であった(MST 47M vs 20M、5年生存率45.9% vs 0%、P < 0.001、Figure 1)。以上より、卵巣癌再発例において、DFI \geq 12M、肝転移なし、単発腫瘍、最大径 < 6cmの4因子のうち3因子以上を有する症例では、SDSを積極的に考慮すべきであり、2因子以下の症例では、SDSの適応は慎重に検討すべきと提唱した。

2. Chi DSらの解析

Chiら²⁰⁾は、1987年から2001年までの間に、自施設で再発卵巣癌157例にSDSを行ない、follow-upデータの得られた153例について以下の解析を行った。

153例のうち、62例(41%)で完全切除、17例(11%)で残存腫瘍0.1~0.5 cm、併せて79例(52%)で残存腫瘍 \leq 0.5 cm (optimal surgery) となし得た。Optimal例およびsuboptimal例のMSTは56.2M、26.7Mでlog rank testにて再発治療後の生存期間には有意な相関が認められた(P < 0.01)。再発治療後の予後に関連する因子として、

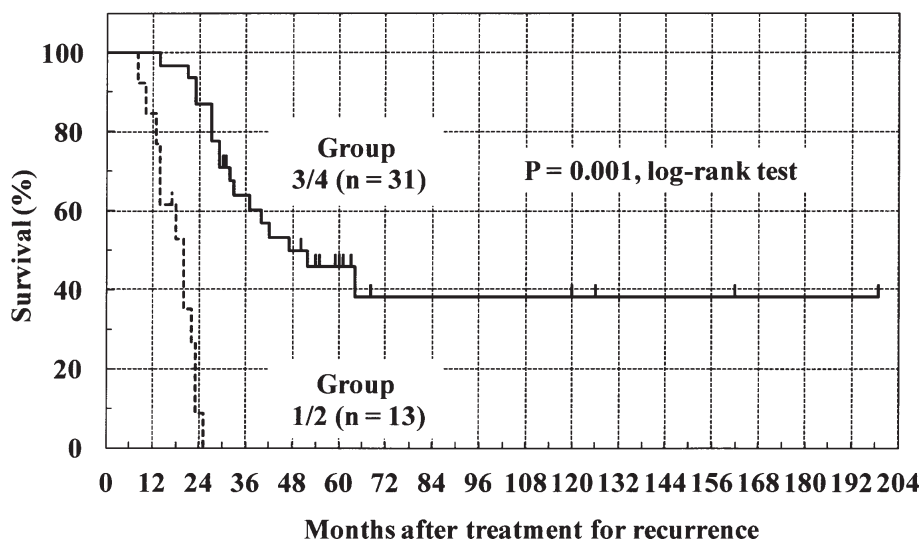


Figure 1. Comparison in survival between patients having one or two favorable prognostic factors (Group 1/2) and three or four favorable factors (Group 3/4)¹⁹⁾

Survival of patients in Group 3/4 and Group 1/2 is shown as a solid black or dotted black line, respectively. Patients in Group 3/4 had significantly better survival compared with patients in Group 1/2 (P = 0.001, log-rank test).

FIGO stage, 組織型, 分化度, PDS時の多発腫瘍の有無, PDS時の残存腫瘍径, SLO時の所見, 再発の診断方法, 最大の再発腫瘍存在部位, 腹水の有無, 再発腫瘍の数, SDSにおけるoptimal surgery, 再発時年齢, CA125値, DFI, の14因子について解析を行った。単変量解析では, 腹水の有無 ($P < 0.001$), 再発腫瘍の数 ($P < 0.001$), SDSにおけるoptimal surgery ($P < 0.001$), DFI ($P = 0.03$) が有意な因子であった。多変量解析の結果, 再発腫瘍の数 (単発 vs 多発 [2~19] vs 多発 [≥ 20]) ($P = 0.01$), SDSにおけるoptimal surgery (optimal vs suboptimal) ($P < 0.001$), DFI (6~12M vs 13~30M vs $> 30M$) ($P = 0.004$) が独立した予後因子であった。以上の結果より, 再発腫瘍が単発であればDFI $\geq 6M$, 多発腫瘍 [2~19か所] であればDFI $\geq 12M$, 多発腫瘍 [≥ 20 か所] であればDFI $\geq 30M$ の時はSDSを推奨するという, DFIと再発腫瘍の数を組み合わせた症例選択指針を提唱した (Table 4)。

3. AGOの臨床試験

ドイツの臨床試験グループのAGO

(Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) では, 再発卵巣癌のSDSの適応を検討するため, 2000年1月から2003年12月までに手術が行われた症例を集積して解析するDESKTOP-OVAR試験 (The Descriptive Evaluation of preoperative Selection Criteria for Operability in recurrent OVARian cancer) を行った²¹。グループ参加25施設から267例を集積し, 完全切除と関連する因子を解析した。単変量解析で有意であった因子で多変量解析を行い, PS (Odds ratio [OR]: 2.65), PDS時残存腫瘍径 (OR: 2.46), 再発時多量腹水 (OR: 5.08) が, 完全切除と有意に相関していた。また, PDS時の残存腫瘍径が不明の場合には, 臨床進行期I/II期の場合に残存腫瘍0と見なすとした場合にも, 有意 (OR: 1.87) であった (Table 5)。以上の結果より, PS = 0, PDS時残存0 (残存不明の場合, 進行期I/II期), 再発時腹水 < 500 mlの3つの条件をAGO scoreと定義した。さらに, このscoreを満たすものをSDSの対象とすることの有用性を検討するDESKTOP II-OVAR試験を行った²²。この試験の目的は, AGO score陽性の対象に対するSDSで, 2/3以上の症例で完全切除が得られることを確認することであっ

Table 4. Recommendation for secondary debulking surgery based on disease-free interval and the number of recurrence sites²⁰

DFI	Number of recurrence sites		
	Single [1 site]	Multiple [2-19 sites]	Multiple [20 sites]
<6M	Not recommended	Not recommended	Not recommended
6-12M	Recommended	Consider SDS	Not recommended
12-30M	Recommended	Recommended	Consider SDS
>30M	Recommended	Recommended	Recommended

DFI, disease-free interval; SDS, secondary debulking surgery

Table 5. Factors influencing optimal debulking (DESKTOP I trial)²¹

Factors	Univariate (P value)	Multivariate (Odds ratio)
PS (0, >0)	<0.0001	2.65 (1.56-4.52)
FIGO stage (I/II, III/IV)	0.01	NS
Residual tumor at PDS (0, >0)	0.0005	2.46 (1.45-4.20)
(No residual or Stage I/II in case of unknown residual)*	1.87 (1.04-3.37)*	
CA125 (≤ 70 , ≤ 350 , > 350)	0.001	not included
Ascites (<500, ≥ 500 ml)	<0.001	5.08 (1.97-13.2)
Tumor location by preoperative findings (pelvic, other)	0.017	NS
Carcinomatosis by preoperative findings (absent, present)	0.001	not included
Carcinomatosis by operative findings (absent, present)	<0.001	NS

Because of close correlation with ascites, CA125 titer and carcinomatosis by preoperative findings were not included in the multivariate analysis.

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; PDS, primary debulking surgery; NS, not significant

た。この試験には、46施設から516例が登録され、Score陽性例に対して、SDSを行うか否かは、施設の判断に委ねられた。Score陽性で、SDSが行われた初回再発例129例のうち、76% (95%信頼区間は、69%~83%)であった。この結果は、2/3以上の症例で完全切除が得られるという条件を満たす結果であった。

4. Tianらの解析

Tianら²³は、SDSについて報告を行っている施設から、個別のデータを集積し、poolして解析を行った。7施設から9報告分、1025例分のデータを解析した。予

後因子の単変量解析にて、有意となった因子で多変量解析を行い、PS (P < 0.001), PDS時残存腫瘍径 (P < 0.001), 再発時CA125 (P < 0.001), 腹水 (P < 0.001), DFI (P < 0.001) の5つの因子が独立した予後因子であった。この5因子に、FIGO進行期を加えた6つの因子に対して、多変量解析のβ値の約3倍の値をscoreとし、該当する因子のscoreを足し合わせた値をrisk scoreとして提唱した (Table 6)。risk score > 4.7 (high risk) の場合、20.1%の完全切除割合で、MSTも24.0Mであったのに対して、risk score ≤ 4.7 (low risk) であれば、53.4%の完全切除割合で44.1MのMSTが得られた (P < 0.0001) こと

Table 6. Risk classification based on the scoring system by the status of 6 risk factors²³

Risk factor	Multivariate β value	Score
PS (0/1, 2/3)	0.803	2.4 (PS 2/3)
Residual tumor at PDS (0, >0)	0.527	1.5 (Residual >0)
CA125 (≤105, >105U/ml)	0.616	1.8 (CA125 >105)
Ascites (absent, present)	1.025	3.0 (Present)
DFI (≥16M, <16M)	0.818	2.4 (DFI <16M)
FIGO stage (I/II, III/IV)	0.278	0.8 (FIGO III/IV)

Patients with total score ≤4.7 are categorized as low risk, >4.7 are categorized as high risk.

FIGO stage was included in the scoring system despite the non-significant result in multivariate analysis.

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; PDS, primary debulking surgery; DFI, disease free interval

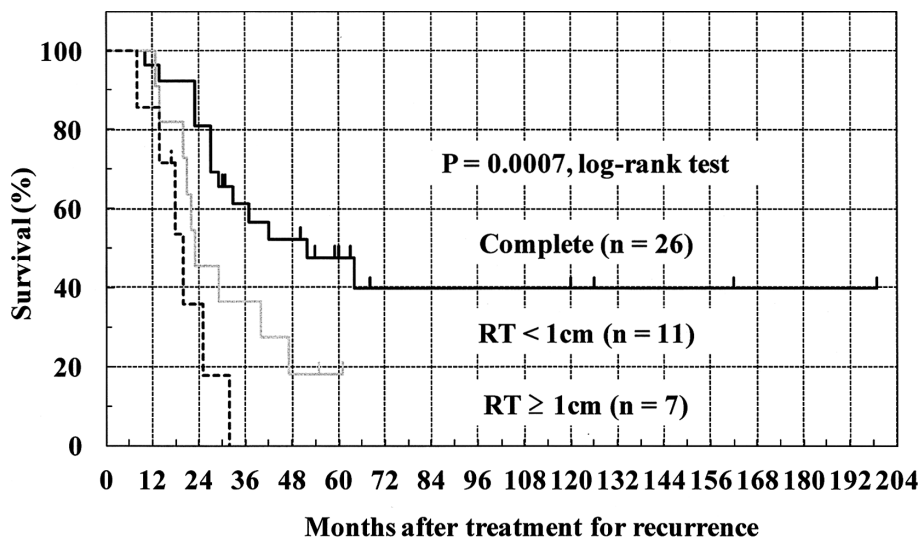


Figure 2. Outcome of secondary cytoreductive surgery and survival¹⁹

Survival of the patients with largest residual tumors 0 cm, <1 cm, and ≥1 cm is shown in solid black, solid gray, and dotted black line, respectively. The difference of survival is statistically significant (P = 0.0007, log-rank test). There is no statistical difference in survival between patients with residual tumors <1 cm and ≥1 cm (P = 0.1314, log-rank test).

を示し、low risk症例をSDSの対象として提唱した。

以上示した様に、SDSの適応に関して未だ確立された規準はないものの、PDS時の残存腫瘍、DFI、再発時PS、再発腫瘍の数、再発腫瘍の径、CA125、腹水量、肝転移の有無など種々の因子を考慮して、総合的に判断することが望まれる。

SDSにおける手術目標

1. 手術目標0を示唆する試験

前述のOndaら¹⁹の報告では、44例のうち、26例(59.1%)において肉眼的完全切除が可能であったが、11例(25.0%)は<1 cm、7例(15.9%)は ≥ 1 cmの腫瘍が残存した。SDS再発後生存期間中央値 (median survival time: MST) は、52M、23M、20M、5年生存率は47.6%、18.2%、0%であり、Log rank testにて3群の再発治療後の生存期間には有意な相関が認められた ($P = 0.0007$, Figure 2)。良好な予後が期待できるのは、残存腫瘍0の場合のみであり、SDSの目標は残存腫瘍0とすべきと考えられた。

Bristowら²⁴は、1983年から2007年に報告された40本のSDS報告のmeta-analysisをおこなった。単回帰分析では、予後に関連した因子としてoptimal surgeryの割合 ($P = 0.004$)、完全切除割合 ($P = 0.0008$)、試験の報告年 ($P = 0.02$) が抽出されたが、重回帰分析では、完全切除割合 ($P = 0.02$)、試験の報告年 ($P = 0.01$) が独立した有意な因子であることを示した。完全切除割合に関しては、10%増加するごとに3Mの予後改善が得られ、SDSにおいては、完全切除 (残存腫瘍0) を目標とすべきとしている。

AGOの多施設調査研究であるDESKTOP I試験²¹では、予後に関連した因子の多変量解析の結果も報告している。独立した予後因子として、抽出されたのは、多量の腹水 (>500 ml) の有無 (HR: 2.30)、残存腫瘍の有無 (HR: 2.94)、SDS後プラチナ化学療法追加の有無 (HR: 1.84) であった。また、後の追加報告²⁵で、残存腫瘍 ≤ 1 cm症例の予後は、残存腫瘍が>1 cmとなった症例の予後と単変量解析で有意差が無いこと ($P = 0.502$) を示しており、この結果からも、SDSにおいては残存腫瘍0が望ましいと考えられる。

Zangら²⁶は、前述のTianの報告²³と同じ7施設から集積し、プールしたデータを用いた多変量解析により、無増悪期間 (HR: 1.72)、腹水の有無、再発の範囲 (HR: 1.38)、SDS時残存腫瘍の大きさ (HR: 2.0) が、独立した有意な予後因子であり、残存腫瘍0であれば残存腫瘍<1 cm、残存腫瘍>1 cmに比べて、有意に良好な予後が得られることを示し、SDSにおいては残存腫瘍0が望ましいとしている。

2. 手術目標0以外を示唆する試験

一方前述のChiら²⁰は、その単施設での153例の予後因子の多変量解析において、optimal surgery (残存腫瘍 ≤ 0.5 cm) が独立した、かつ最も有意な予後因子 ($P < 0.001$) であることを示し、SDSにおいては残存腫瘍 ≤ 0.5 cmを目標にすべきとしている。

Tianら²⁷は、自施設で2002年1月から2006年12月にSDSを行った123症例の予後の解析を行った。症例をDFI ≤ 12 M、12M ~ 24 M、>24Mの3群に分類し、残存腫瘍径による予後を比較した。DFI ≤ 12 Mの症例では、残存腫瘍>1 cmの症例に対して、有意な予後の改善が得られているのは、残存腫瘍0 ($P = 0.023$) のみであるのに対して、DFIが12M ~ 24 M、DFI>24Mの症例では、残存腫瘍 ≤ 1 cmの症例でも、残存腫瘍>1 cm症例に対して、有意に(それぞれ、 $P = 0.001$, $P = 0.042$) 予後の改善が得られていることを示した。

以上のように、SDSにおいては、良好な予後を期待できる残存腫瘍は0とするのが大勢であるが、残存腫瘍<0.5 cm、あるいは<1 cmでも、症例によっては予後の改善が期待できる可能性も否定できないと考えられる。今後更なる検討が必要であるが、SDSの適応を考える際に、考慮すべき結果と考えられる。

第III相比較試験によるSDSの有用性の検討

SDSにより良好な予後が得られる症例が存在することは、これまでの報告から示されているが、特定の対象に対して、SDSを行うことが、化学療法単独の治療よりも良好な予後が得られるか否かは、前方視的第三相比較試験により検証しなくてはならない。ここでは、これまでに行われている第三相比較試験につき、米国の臨床試験公式データベースClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>) およびNCI (national cancer institute) のデータベース (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials>) から抽出し、紹介する。

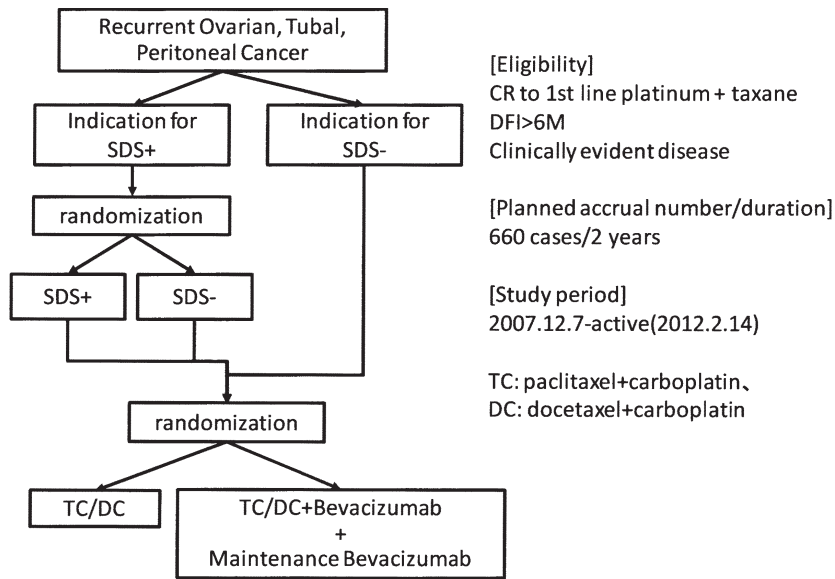
ヨーロッパの臨床試験グループのEORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) では、DFI 12か月以上の再発例を対象として、2 \sim 3コースのプラチナ製剤を含むsecond line化学療法の後、SDSを施行してさらに3コース以上のプラチナ化学療法を追加する群と手術なしで3コース以上のプラチナ化学療法を継続する群を比較する第三相比較試験、LAROCSON (Late Relapse of Ovarian Carcinoma; Surgery or Not? [EORTC55963]) 試験を2000年8月から開始した (NCT00006356)。5年間で700例の登録を行う予定で開始された。この試験は、最初に試みられた第三相比較試験であったが、残念ながら症例の集積が不良のため、32例登録されたのみで、2003年1月に中止となった。

アメリカの臨床試験グループのGOG (Gynecologic

Oncology Group) では、SDSの有用性と、近年卵巣癌でも注目を集めている分子標的薬のBevacizumabの有用性を同時に検討する第III相比較試験を行っている (Figure 3, NCT00565851)。DFI>6Mの再発卵巣癌に対して、施設の判断で手術適応ありと考えられた群ではSDS施行群と非施行群に割り付け、手術適応なしとされた群では、そのまま化学療法を開始する。手術適応あり、なし群いずれにおいても、化学療法はTC

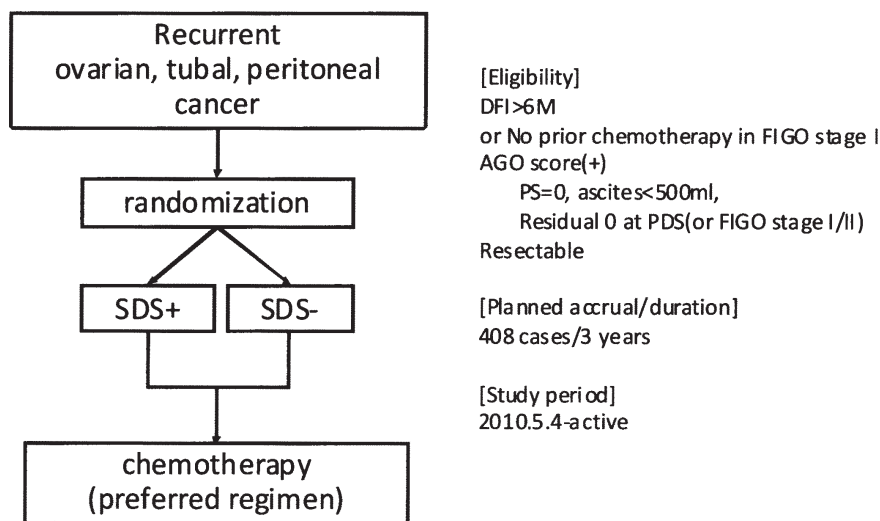
(paclitaxel+carboplatin) あるいはDC (docetaxel + carboplatin) をコントロールとして、試験治療ではこれにBevacizumabの併用+維持を追加している。2007年から開始して、2年間で660例集積の予定であったが、症例集積ペース不良のため、2012年2月の時点で登録完了していない。

また、ドイツのAGOではDESKTOP III-OVARとして、DESKTOP II試験で有用性を確認した、AGOスコ



(Coleman, R., NCT00565851)

Figure 3. Phase III randomized study of adjuvant chemotherapy comprising carboplatin and paclitaxel (or carboplatin and docetaxel) with versus without bevacizumab and/or secondary cytoreduction surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer, peritoneal cavity cancer, or fallopian tube cancer (GOG213)



(Harter, P. du Bois, A., NCT01166737)

Figure 4. Phase III study comparing tumor debulking surgery versus chemotherapy alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (DESKTOP III)

ア陽性でDFI >6Mの再発卵巣癌症例を対象として、SDS施行群と非施行群に割り付け、2010年から第III相比較試験を開始している (Figure 4, NCT01166737)。3年間で408例を集積する予定である。

EORTC試験が早期に症例集積不良で中止となったことが示すように、再発卵巣癌に対するSDSの有用性を検証する第III相比較試験は困難と考えられる。SDSの有用性が期待されるのは、再発卵巣癌の全例ではなく特定の対象であり、その特定の対象を選択する規準が確立していないため、試験のデザインが困難なことも一因と考えられる。対象の設定が不十分であれば、試験が完遂されても結果の解釈には注意が必要である。その点で、AGO試験は、対象の設定が確立しており、少なくとも設定された対象に対するSDSの有用性に関して有用な情報が得られるものと期待される。

終わりに

再発卵巣癌のうちのすべての症例ではないものの、選択された特定の症例のうち手術でoptimal surgeryが達成できた症例では、SDSにより良好な予後が得られることは、これまでの報告から明らかである。しかしながら、良好な予後がSDSによるものであるかは、結論は得られていない。これらの症例は、DFIが長く化学療法に感受性の症例であり、optimal surgeryが可能であることも含めて、腫瘍の特性を反映している可能性が考えられるからである。また、SDSの適応や、手術目標に関しても、種々の報告があり、未解決である。今後更なる検討が必要であり、また現在進行中の第III相試験が完遂されて、SDSの有用性、適応、手術目標などに関して、新たな知見が得られることが期待される。

文 献

- Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-4.
- Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-53.
- Onda T, Matsumoto K, Shibata T, et al. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 74-7.
- Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, et al. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 189-93.
- Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 334-8.
- Jänicke F, Holscher M, Kuhn W, et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992; 70: 2129-36.
- Vaccarello L, Rubin SC, Vlamis V, et al. Cytoreductive Surgery in Ovarian-Carcinoma Patients with a Documented Previously Complete Surgical Response. *Gynecologic Oncology* 1995; 57: 61-5.
- Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. *Cancer* 1995; 76: 1606-14.
- Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 144-53.
- Landoni F, Pellegrino A, Cormio G, et al. Platin-based chemotherapy and salvage surgery in recurrent ovarian cancer following negative second-look laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 233-7.
- Cormio G, di Vagno G, Cazzolla A, et al. Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: report of 21 cases and a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 86: 185-8.
- Gadducci A, Iacconi P, Cosio S, et al. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 344-9.
- Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, et al. Effect of cytoreductive surgery on survival of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2000; 75: 24-30.
- Zang RY, Li ZT, Zhang ZY, et al. Surgery and salvage chemotherapy for Chinese women with recurrent advanced epithelial ovarian carcinoma: a retrospective case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 419-27.
- Zang RY, Li ZT, Tang J, et al. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? *Cancer* 2004; 100: 1152-61.
- Munkarah A, Levenback C, Wolf JK, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized intra-abdominal recurrences in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 237-41.
- Tay EH, Grant PT, Gebiski V, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1008-13.
- Bristow RE, Gossett DR, Shook DR, et al. Recurrent micropapillary serous ovarian carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 791-800.
- Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005; 92: 1026-32.
- Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 1933-9.
- Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1702-10.
- Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 289-95.
- Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 597-604.
- Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 265-74.

25. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1324-30.
26. Zang RY, Harter P, Chi DS, et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer* 2011; 105: 890-6.
27. Tian WJ, Jiang R, Cheng X, et al. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. *J Surg Oncol* 2010; 101: 244-50.

Secondary debulking surgery for recurrent ovarian cancer

Takashi Onda

Department of Gynecology, Kitasato University School of Medicine

Several studies demonstrated that secondary debulking surgery for recurrent ovarian cancer benefits some patients who were highly selected for the surgery and when optimal debulking could be achieved. However, strict guideline for eligibility of the surgery and the definition of the optimal goal of the surgery are still undefined. It is also still uncertain that the favorable prognosis for patients who underwent optimal secondary debulking surgery is better than that for patients who received chemotherapy alone, and that the favorable prognosis attributes to the successful surgery or biology of the tumor itself. Treatment outcome of the patients after the recurrence, eligibility of the surgery, optimal goal of the surgery are discussed, and the phase III randomized clinical trials to compare the efficacy of the surgery (followed by chemotherapy) with chemotherapy alone are presented in this review.

Key words: recurrent ovarian cancer, secondary debulking surgery, phase III randomized clinical trial