

## 当科における上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の治療成績

高木 遥香・末岡幸太郎・古霜 洋夏・新井 韶子・米田 稔秀  
城下 亜文・藤村 大志・爲久 哲郎・岡田 真希・梶邑 匠彌  
田村 功・竹谷 俊明・杉野 法広

山口大学大学院医学系研究科 産科婦人科学講座

### Treatment outcome of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in our department

Haruka Takagi · Kotaro Sueoka · Saeka Furushima · Kyoko Arai · Toshihide Yoneda  
Amon Shiroshita · Taishi Fujimura · Tetsuro Tamehisa · Maki Okada · Takuya Kajimura  
Isao Tamura · Toshiaki Taketani · Norihiro Sugino

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

卵巣がんは婦人科悪性腫瘍の中で予後不良な疾患であり、特にⅢ期Ⅳ期の進行癌は予後不良である。しかし近年では分子標的治療薬を用いた維持療法により、その予後は改善してきている。そこで2009年から2023年までの15年間に、当科において診断・治療を行った上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜癌185例の治療成績をまとめた。手術進行期別の症例数は、Ⅰ期71例、Ⅱ期9例、Ⅲ期54例、Ⅳ期51例であり、進行癌が半数以上を占めていた。5年生存率はⅠ期が96.9%、Ⅱ期が88.9%、Ⅲ期が56.3%、Ⅳ期が39.0%であった。手術完遂度別のprogression free survival (PFS) 中央値はPrimary debulking surgery (PDS) 施行症例ではcomplete surgery群とoptimal surgery群で105か月 vs 27か月 ( $p=0.256$ ) と有意差は認めなかった。Interval debulking surgery (IDS) 施行症例ではcomplete surgery群とoptimal surgery群で115か月 vs 19か月 ( $p=0.034$ ) とoptimal surgery群で有意に予後不良であった。またPDSでのoptimal surgeryの症例とIDSでのcomplete surgeryの症例では、PFSの中央値 (27か月 vs 115か月) に有意な差を認めなかった ( $p=0.741$ )。初回治療における維持療法別のPFS中央値はベバシズマブ群27か月、オラパリブ群未到達、ニラパリブ群21か月と良好な成績であった。近年卵巣癌の治療法はこれまでにないスピードで選択肢が増えてきており、個々に適した治療を選択することが予後の改善につながると考えられた。

We summarized the outcomes of patients with epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer treated in our department between 2009 and 2023. The number of patients by stage was 71 for stage I, 9 for stage II, 54 for stage III, and 51 for stage IV, with advanced cancer accounting for more than half of the cases. Five-year survival rates were 96.9%, 88.9%, 56.3%, and 39.0% for stages I, II, III, and IV, respectively. The primary debulking surgery (PDS) patients did not differ significantly between the complete and optimal surgery groups (105 vs. 27 months,  $p=0.256$ ). Interval debulking surgery (IDS) patients had significantly worse outcomes in the optimal surgery group (115 months vs. 19 months,  $p=0.034$ ). No significant difference in median PFS (27 vs. 115 months) was observed between patients who underwent optimal surgery for PDS and those who underwent complete surgery for IDS. The median PFS after maintenance therapy was 27 months in the bevacizumab group, which was not reached in the olaparib group, and 21 months in the niraparib group, indicating favorable outcomes in the olaparib group. The results of ovarian cancer treatment at our hospital are comparable to those reported in Japan.

キーワード：卵巣癌、5年生存率、維持療法、PDS、IDS

Key words : Ovarian cancer, Primary debulking surgery, Interval debulking surgery

### 緒 言

卵巣がんは婦人科悪性腫瘍の中で予後不良な疾患であり、我が国におけるその罹患数は年間12,738人（境界悪性腫瘍含む）、死亡者数は5,154人と報告されており<sup>1)</sup>、特にⅢ期Ⅳ期の進行癌は予後不良である。しかし近年では血管新生阻害薬であるベバシズマブやpoly (ADP-ribose) polymerases (PARP) 阻害薬であるオラパリブ、ニラパリブといった分子標的治療薬を用いた

維持療法により、その予後は改善してきている<sup>2-5)</sup>。当科では2007年に15年間の卵巣癌の治療成績を報告<sup>6)</sup>しているが、標準治療の変遷があり、新規治療法も導入されてきた現在、改めて直近15年間の当科における卵巣癌の治療成績をまとめた。

### 方 法

2009年から2023年までの15年間に、当科において診断・治療を行った上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜癌185例

を対象とした。生死不明、転院、他病死の症例は除外した。診療録から、患者情報、病理診断、進行期、治療内容、手術内容、維持療法の有無、再発の有無、再発後の治療方法、生死の有無などを抽出した。2015年以前の症例はFIGO2014の進行期分類に置き換えて解析した。なお原発巣の分類に関しては日本の卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約病理編第2版2022年12月の変更以前の扱いを採用している。また組織学的分類に関しては症例記録の収集期間内に取扱い規約の改定が行われているが、その時点での組織診断をそのまま採用している。

当科の治療方針は、I期およびII期の症例に対しては原則として腹式単純子宮全摘術および両側付属器切除術、大網切除術、骨盤内および傍大動脈リンパ節郭清術を実施している。ただし2021年以降はII期の症例ではリンパ節郭清を省略している。術後補助療法としてIC期以上の症例に対しては、全例にdose-dense paclitaxel carboplatin (ddTC) 療法を3～6サイクル

行っている。IA期およびIB期の症例に対しては術後補助療法を行わないが、明細胞癌に関してはddTC療法を行っている。

III期以上の症例に関しては腹式単純子宮全摘術および両側付属器切除術、大網切除術を基本としたoptimal surgery以上を目指した手術を行う。画像上進行した卵巣癌・卵管癌・腹膜癌でoptimal surgery以上が困難と判断された症例は、診断目的に試験開腹あるいは審査腹腔鏡により組織診断を行うか、胸水あるいは腹水細胞診で腺癌を認め他臓器原発が否定的な場合に術前化学療法 (Neoadjuvant chemotherapy; NAC) を行っている。Primary debulking surgery (PDS) で手術完遂度optimal surgery以上となった症例については、術後にddTC療法を6サイクル追加する。NACを選択した症例とPDSでsuboptimal surgeryとなった症例に対してはddTC療法3～4サイクル施行後にoptimal surgery以上が可能と判断された場合はInterval debulking surgery

●組織型: 漿液性癌、類内膜癌	<i>BRCA</i> mt	<i>BRCA</i> wt and HRD	<i>BRCA</i> wt and HRP
	III期 残存病変なし	ペバシズマブ オラパリブ	ペバシズマブ オラパリブ
III期/IV期 残存病変あり	オラパリブ	ニラバリブ	ニラバリブ

●組織型: 明細胞癌、粘液性癌	<i>BRCA</i> mt	<i>BRCA</i> wt and HRD	<i>BRCA</i> wt and HRP
	III期 残存病変なし	ペバシズマブ オラパリブ	ペバシズマブ オラパリブ
III期/IV期 残存病変あり	オラパリブ	ニラバリブ	ペバシズマブ

HRD; Homologous recombination deficiency  
HRP; Homologous recombination proficiency  
mt; mutation  
wt; wild type

図1 当科における初回化学療法後の維持療法の使い分け

表1 患者背景

N=185		
年齢 (中央値)		62歳 (21~84歳)
進行期 例(%)	I	71 (38.4)
	II	9 (4.9)
	III	54 (29.2)
	IV	51 (27.6)
原発 例(%)	卵巣	153 (82.7)
	卵管	4 (2.2)
	腹膜	27 (14.6)
	分類不能	1 (0.5)
組織型 例(%)	HGSC	76 (72.4)
	明細胞癌	33 (31.4)
	類内膜癌	28 (26.7)
	粘液性癌	24 (22.9)
	癌肉腫	7 (6.7)
	混合癌	4 (3.8)
	その他	12 (11.4)

HGSC; high grade serous carcinoma

(IDS) を行い、その後さらにddTC療法6サイクルを行う。2021年以降はMyChoice<sup>®</sup>診断システムの結果に基づいて維持療法を行っている。

維持療法に関しては図1に示すように、Ⅲ期残存病変なしの場合とⅢ期残存病変ありとⅣ期の場合で適応を分けており、さらに組織型によっても使い分けている。Ⅲ期残存病変なしでBRCA mutation (BRCA mt) あり、あるいはHomologous recombination deficiency (HRD) の場合はベバシズマブ併用オラパリブを用いている。Ⅲ期残存病変あり、あるいはⅣ期の場合にはBRCA mtについてはオラパリブ、BRCA wild type (BRCA wt) でHRDについてはニラパリブを用いている。Homologous recombination proficient (HRP) につ

いてはⅢ期残存病変なしの場合もⅢ期残存病変あり、あるいはⅣ期の場合もニラパリブを用いている。明細胞癌と粘液性癌のHRPに対してはベバシズマブを用いている。

統計解析はSPSS version20を用いて、生存率解析にはKaplan-Meier法、群間解析にはlog-rank法を使用し、有意差検定はP value<0.05とした。なお、本研究は院内人医学研究等倫理審査委員会の承認を受けている。

## 成 績

本研究の観察期間の中央値は51か月であった。

患者背景を表1に示す。手術進行期別では、Ⅲ期、Ⅳ期が105例で、進行癌が56.8%と半数以上を占めていた。組織型は高異型度漿液性癌 (High grade serous carcinoma; HGSC) が76例 (72.4%)、明細胞癌が33例 (31.4%)、類内膜癌が28例 (26.7%)、粘液性癌が24例 (22.9%)、癌肉腫が7例 (6.7%)、混合癌が4例 (3.8%)、その他 (漿液粘液性癌、低異型度漿液性癌など) が12例 (11.4%) であった。

全症例の進行期別のKaplan-Meier曲線を図2に示す。5年生存率はⅠ期が96.9%、Ⅱ期が88.9%、Ⅲ期が56.3%、Ⅳ期が39.0%であった。

Ⅲ、Ⅳ期の術式別の予後について検討するため、図3にⅢ期、Ⅳ期全症例の治療経過のフローチャートと手術完遂度、維持療法の選択について示す。まず手術術式に関しては、Ⅲ期、Ⅳ期の105例中PDSを施行した症例は72例で、そのうちcomplete surgeryができたのは14例 (19.4%)、optimal surgeryができた症例が20例 (27.8%) であり、47.2%がoptimal surgery以上が可能であった。PDSでsuboptimal surgeryとなった38例の

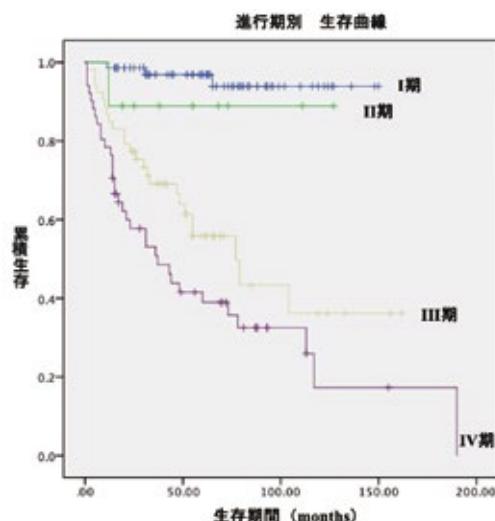


図2 進行期別5年生存曲線  
5年生存率：Ⅰ期 96.9%，Ⅱ期 88.9%，  
Ⅲ期 56.3%，Ⅳ期 39.0%

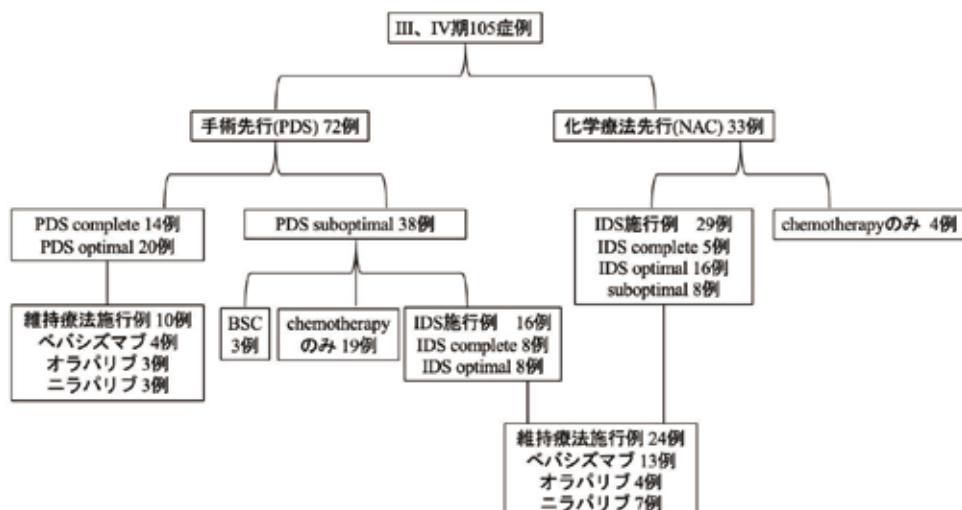


図3 治療経過のフローチャートと手術完遂度、維持療法の選択

PDS ; Primary debulking surgery  
IDS ; Interval debulking surgery  
NAC ; Neoadjuvant chemotherapy  
BSC ; Best supportive care

うち、Best supportive care (BSC) となった3例を除いた35例にddTC療法を施行した。その後16例に対してIDSが施行され、全例がoptimal surgery以上が可能であった。一方でNACを行った33例のうち、IDSを行った症例は29例（87.9%）で、化学療法のみとなった症例は4例（12.1%）であった。NAC+IDSを行った症例のうち、complete surgeryができたのは5例（17.2%）、optimal surgeryができた症例は16例（55.2%）であった。

PDS群とNAC+IDS群のProgression free survival (PFS) 中央値は25か月 vs 20か月 ( $p=0.102$ ) でOverall survival (OS) 中央値は77か月 vs 47か月 ( $p=0.492$ ) で

あり、有意差は認めなかった（図4）。

手術完遂度の予後に与える影響について検討するためにPFSを指標として解析した。PDS施行症例ではcomplete surgery群とoptimal surgery群で105か月 vs 27か月 ( $p=0.256$ ) と有意差は認めなかった。IDS施行症例ではcomplete surgery群とoptimal surgery群で115か月 vs 19か月 ( $p=0.034$ ) とoptimal surgery群で有意に予後不良であった。またPDSでのoptimal surgeryの症例とIDSでのcomplete surgeryの症例では、PFS の中央値（27か月 vs 115か月）に有意な差を認めなかった ( $p=0.741$ )。

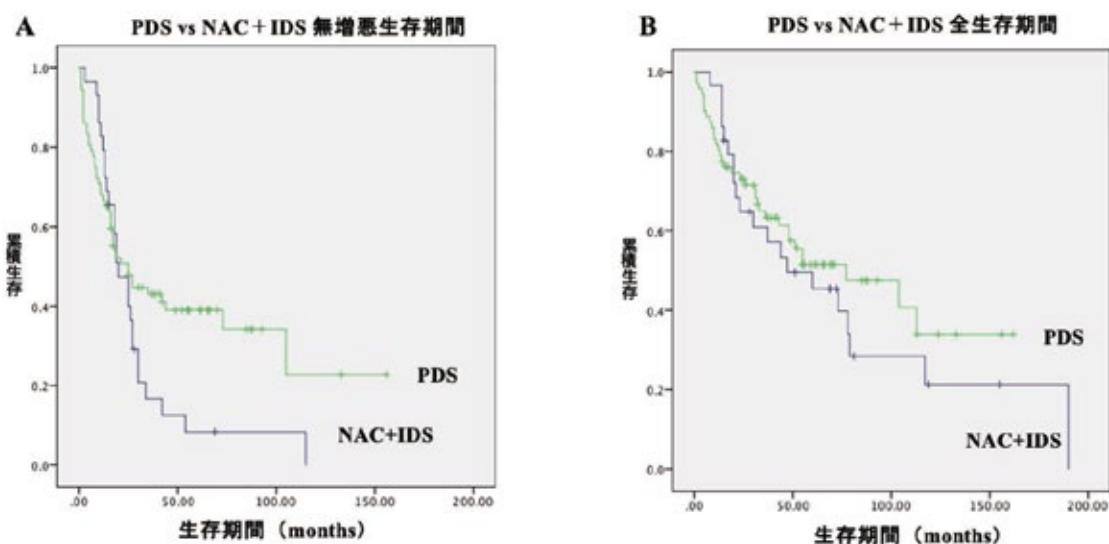


図4 PDS群とNAC+IDS群の無増悪生存期間および全生存期間

A. PDS群とNAC+IDS群の無増悪生存期間  
B. PDS群とNAC+IDS群の全生存期間

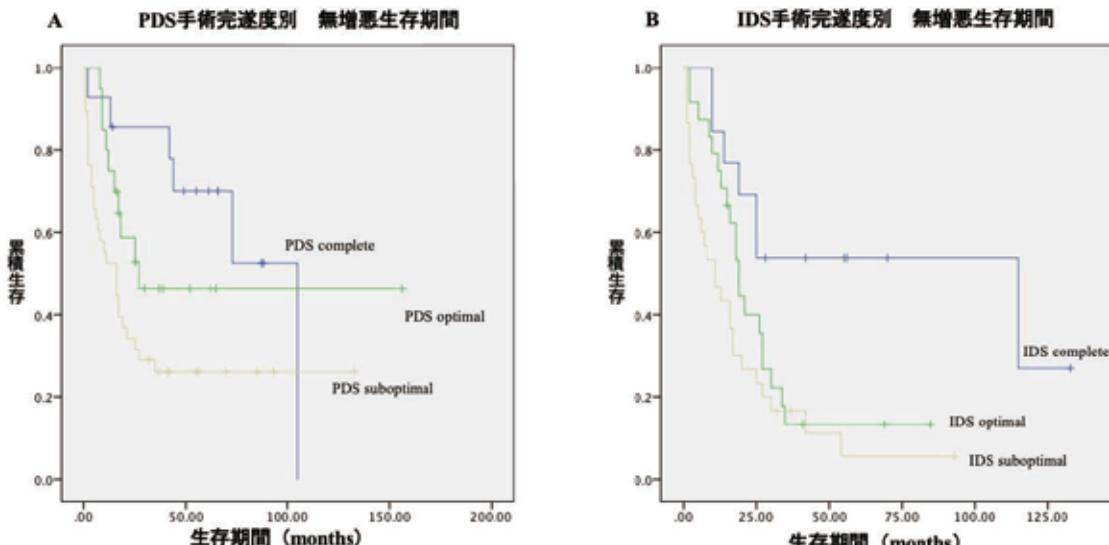


図5 PDS施行症例、IDS施行症例における手術完遂度別の無増悪生存期間

A. PDS施行症例の手術完遂度別の無増悪生存期間  
complete群：105か月、optimal群：27か月、suboptimal群：16か月（中央値）  
B. IDS施行症例の手術完遂度別の無増悪生存期間  
complete群：115か月、optimal群：19か月、suboptimal群：11か月（中央値）

次に維持療法の予後に与える影響について検討すると、初回治療で維持療法を施行した症例が34例、施行していない症例が67例であった。17例にベバシズマブを、7例にオラパリブを、10例にニラパリブを使用していた。ベバシズマブ併用オラパリブ維持療法を行った症例はなかった。維持療法を施行した症例のPFS中央値は42か月で、維持療法を施行しなかった症例では16か月であった。なお維持療法別のPFS中央値はベバシズマブ群27か月、オラパリブ群未到達、ニラパリブ群21か月であった。これらはそれぞれ既報のPhase III試験のPFSの結果（ベバシズマブ：GOG218試験<sup>2)</sup> 14.1か月、オラパリブ：SOLO-1試験<sup>4)</sup> 56か月、ニラパリブ：PRIMA試験<sup>5)</sup> 21.9か月）と比較して同等以上の成績であった。

最後に再発症例の治療経過と予後について検討した。185例中78例（42.1%）が再発または病勢進行を認めた。再発症例は62例であり、そのうち38例はプラチナ感受性再発であった。36例にddTC療法を、2例にパクリタキセルアレルギーのためDC療法を施行した。奏効が得られた症例のうち13例に初回再発時の維持療法としてオラパリブを使用していた。13例のBRCA statusはBRCA wtが4例、不明が9例であったが、再発からのPFS中央値は、オラパリブを使用した症例では未到達で、使用できなかった症例での14か月であった。

## 考 案

2023年の日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の報告（2016年治療開始例）<sup>7)</sup>では卵巣癌の5年生存率はI期が91.4%、II期が77.5%、III期が54.1%、IV期が36.3%であり、2009年以降の当院での結果はI期が96.9%、II期が88.9%、III期が56.3%、IV期が39.0%と同等以上の結果であり、これまでの当科の治療方針については妥当な選択を行っていたものと思われた。

治療法別の成績については、PDS群とNAC+IDS群でOS、PFSとともに両群間に有意差は認めなかった。一方で手術完遂度別の予後については、PDS complete surgeryが最も予後が良かったが、NAC+IDSでもcomplete surgeryが達成できればPDS optimal surgeryと同等の治療成績が得られていた。維持療法が標準化していない時期の検討ではあるが、PDSとNAC+IDSを比較したこれまでの報告<sup>8,9)</sup>では、OSおよびPFSについては両群間に有意差は認められなかった。しかし、EORTCとCHORUSを合わせた長期予後解析のうち、最大腫瘍径が5センチ未満のIII期についてのサブグループ解析においてはPDSの方がNAC+IDSに比べてPFS（27.5か月 vs 17.0か月）、OS（47.3か月 vs 39.3か月）ともに良好であった報告<sup>10)</sup>やJCOG0602試験<sup>11)</sup>では手術の完遂度別（complete, optimal, suboptimal）のOS中央値はPDSでは、未到達、54.9か月、43.0か月、NAC+

IDSでは67.0か月、34.0か月、32.0か月であり、PDS complete surgeryが最も予後が良く、NAC+IDSでもcomplete surgeryが可能であった症例ではPDS optimal surgeryと同等の治療成績であったと報告されている。当院での結果からも、やはり初回手術での最大限の腫瘍減量が予後の改善につながると考えられるため、初回手術でoptimal surgery以上が可能と判断される症例についてはcomplete surgeryを目指してPDSを行うことが勧められる。またNACとなる症例に関しては、ddTC療法はNACとして使用した際の一定の有用性が示されており<sup>12-14)</sup>、さらにはddTC療法にベバシズマブを上乗せすることによりIDSのcomplete surgeryの比率が良好となることが報告され<sup>15)</sup>、NACにおいてもddTC療法を利用したレジメンが期待される。その上でIDSでcomplete surgeryを達成することが必要であると考える。

2011年以前はパクリタキセルやトポテカンなどの既存の殺細胞性抗癌剤を用いた維持療法について大規模比較試験<sup>16-18)</sup>が行われていたが、PFS、OSともに改善せず、維持療法は推奨されていなかった。しかし、血管新生阻害薬やPARP阻害薬の登場により、初回治療における維持療法が行われるようになり、その治療選択肢も増えてきた。2021年にはMyChoice<sup>®</sup>診断システムの導入により、より治療効果の高い治療法を選択することが可能となった。当院でもMyChoice<sup>®</sup>診断システムの結果と、さらに手術完遂度、組織型を踏まえた治療選択を行っている。当院ではオラパリブの成績が良かったが、オラパリブが投与された7例は全例が高異型度漿液性癌でBRCA変異のある症例であった。SOLO-1試験<sup>4)</sup>の結果からも、BRCA変異のある症例に対するオラパリブの治療効果は高い。一方この7例の手術完遂度は7例中3例がPDS optimal surgery以上、3例がIDS complete surgery、1例がIDS optimal surgeryで手術でも最大限の腫瘍減量が行われていた。SOLO-1試験のサブグループ解析<sup>19)</sup>では、complete surgery群とoptimal surgery以下群の比較ではPFS中央値が未到達と29.4か月でcomplete surgery群でより良い結果であったと報告されている。したがって、BRCA変異はもちろんのこと、維持療法を併用する現在においても手術の完遂度はより良い予後につながると考える。

現在III、IV期症例においては初回治療時の維持療法は必須となっている。前述の通り当院ではNACおよび術後補助療法にddTC療法を施行しているが、ddTC療法にどのような維持療法を行うべきかのレベルの高いエビデンスはない。Kochi et al.<sup>20)</sup>はddTC+ベバシズマブ維持療法を行い、有意にPFSを延長したと報告しており、選択肢になると思われる。またPARP阻害薬維持療法については、本邦では採用されていないPARP阻害薬であるが、ベリパリブを初回維持療法として使

用したVELIA試験<sup>21)</sup>を参考にしたい。この試験では化学療法としてconventional TC療法とddTC療法が約半数ずつエントリーされており、サブグループ解析ではconventional TC療法群でHazard ratio (HR) 0.73 (0.55–0.95), ddTC療法群でHR 0.65 (0.50–0.85) と、ddTC療法群でペリパリブの上乗せ効果がより高い結果であった。このことからddTC療法とPARP阻害薬の組み合わせも選択肢の一つになると考える。conventional TC療法とPARP阻害薬維持療法の臨床試験では特にHRP症例に対する治療成績は一様に不良であるため<sup>5, 21, 22)</sup>、今後新たな選択肢としてddTC療法にPARP阻害薬で維持する治療法の成績について当院から発信したいと考えている。

再発卵巣癌の予後は、前治療から再発までのプラチナフリー期間 (Platinum free interval; PFI) により規定される。PFIが6か月以上のプラチナ感受性再発ではプラチナベースの多剤併用化学療法に加え、OCEANS試験<sup>23)</sup>の結果からベバシズマブ併用・維持療法が推奨されている<sup>24)</sup>。またSOLO-2試験<sup>25)</sup>、Study19試験<sup>26)</sup>の結果から、プラチナベースの多剤併用化学療法で奏効した後にオラパリブ維持療法が行われている。当院では化学療法としてddTC療法を選択しているため、GOG262試験<sup>27)</sup>の結果からはddTC療法に対するベバシズマブの上乗せ効果は少ないと考えられていたため、ベバシズマブは併用せず、ddTC療法が奏効した症例に対してはBRCA変異の有無に関わらずオラパリブ維持療法を施行している。プラチナ感受性再発時のddTC療法の有用性についてはChen et al.<sup>28)</sup>は奏効率93.8%と報告しており、また自施設の当該症例については今回の解析対象患者に含まれているが81.8%<sup>29)</sup>の奏効率が得られており、その効果が期待される。再発時の維持療法については、当院におけるオラパリブ維持療法を行った症例のPFS中央値は未到達で、SOLO-2試験 (19.1か月) やStudy19試験 (8.4か月) と比べても非常に良好な成績であった。したがってddTC療法+オラパリブ維持療法の選択は期待できるものと考えられ、初発のVELIA試験のサブグループ解析と同様にプラチナ感受性再発時もddTC療法+オラパリブ (PARP阻害薬) 維持療法の効果について、今後も症例を重ねて検討したい。

今回、2009年から2023年までの15年間の当院での卵巣癌の治療成績を報告した。少ない症例数ではあるが、2016年治療開始の全国の症例と比べて同等以上の結果であった。近年卵巣癌の治療法はこれまでにないスピードで選択肢が増えてきているが、新しい治療を適切に取り入れ、個々に適した治療を選択することが予後の改善につながると考えられた。また、新たな治療選択肢としてddTC療法とPARP阻害薬を組み合わせた治療成績について症例を蓄積し、報告したい。

## 文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス『がん統計』(全国がん登録). [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/cancer/19\\_ovary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/19_ovary.html) [2025.03.03]
- 2) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2473–2483.
- 3) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2484–2496.
- 4) Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(26): 2495–2505.
- 5) González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Cearbhail RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25): 2391–2402.
- 6) 杉野法広, 武田理, 末岡幸太郎, 松岡亜希, 山縣芳明, 村上明弘, 田村博史, 繩田修吾. 当科における卵巣癌の治療成績. 現代産婦人科 2007; 56(1): 49–54.
- 7) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会: 第64回治療年報 (2016年治療開始例). 日産婦会誌 2023; 75(12): 1528–1642.
- 8) Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB,

- Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(10): 943-953.
- 9) Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Banno S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386 (9990): 249-257.
- 10) Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, Jayson GC, Johnson N, Swart AM, Verheijen R, McCluggage WG, Perren T, Panici PB, Kenter G, Casado A, Mendiola C, Stuart G, Reed NS, Kehoe S; EORTC; MRC CHORUS study investigators. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol* 2018; 19(12): 1680-1687.
- 11) Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Mizutani T, Takehara K, Okamoto A, Ushijima K, Kobayashi H, Kawana K, Yokota H, Takano M, Kanao H, Watanabe Y, Yamamoto K, Yaegashi N, Kamura T, Yoshikawa H; Japan Clinical Oncology Group. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer* 2020; 130: 114-125.
- 12) Becker DA, Thomas ED, Gilbert AL, Boone JD, Straughn JM Jr, Huh WK, Bevis KS, Leath CA 3rd, Alvarez RD. Improved outcomes with dose-dense paclitaxel-based neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 25-29.
- 13) Yoshihama T, Nomura H, Iwasa N, Kataoka F, Hashimoto S, Nanki Y, Hirano T, Makabe T, Sakai K, Yamagami W, Hirasawa A, Aoki D. Efficacy and safety of dose-dense paclitaxel plus carboplatin as neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47: 1019-1023.
- 14) Shibutani T, Nagao S, Suzuki K, Kaneda M, Yamamoto K, Jimi T, Yano H, Kitai M, Shiozaki T, Matsuoka K, Sudo T, Yamaguchi S. Dose-dense paclitaxel and carboplatin vs. conventional paclitaxel and carboplatin as neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: a retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2020; 25: 502-507.
- 15) Iwasa-Inoue N, Nomura H, Kataoka F, Chiyoda T, Yoshihama T, Nanki Y, Sakai K, Kobayashi Y, Yamagami W, Morisada T, Hirasawa A, Aoki D. Prospective feasibility study of neoadjuvant dose-dense paclitaxel plus carboplatin with bevacizumab therapy followed by interval debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2022; 27 (2): 441-447.
- 16) Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, Hanjani P, Hiura M, Lee R, Degeest K, Cohn DE, Monk BJ, Michael H. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel  $\times$  3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2011; 122(1): 89-94.
- 17) Markman M, Liu PY, Moon J, Monk BJ, Copeland L, Wilczynski S, Alberts D. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009; 114(2): 195-198.
- 18) De Placido S, Scambia G, Di Vagno G, Naglieri E, Lombardi AV, Biamonte R, Marinaccio M, Carten G, Manzione L, Febbraro A, De Matteis A, Gasparini G, Valerio MR, Danese S, Perrone F, Lauria R, De Laurentiis M, Greggi S, Gallo C, Pignata S. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) Randomized

- study. *J Clin Oncol* 2004; 22(13): 2635-2642.
- 19) DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian CA, Bradley WH, Mathews CA, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Moore KN. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(30): 3528-3537.
- 20) Kochi Y, Hosoya S, Yanaihara N, Nagata C, Honda R, Shimazaki M, Yokosu K, Kuroda T, Saito M, Tanabe H, Yamada K, Takano H, Okamoto A. Therapeutic effect of dose-dense paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab for Japanese patients with epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2024; 29(9): 1364-1379.
- 21) Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, Okamoto A, Moore KN, Efrat Ben-Baruch N, Werner TL, Cloven NG, Oaknin A, DiSilvestro PA, Morgan MA, Nam JH, Leath CA 3rd, Nicum S, Hagemann AR, Littell RD, Cella D, Baron-Hay S, Garcia-Donas J, Mizuno M, Bell-McGuinn K, Sullivan DM, Bach BA, Bhattacharya S, Ratajczak CK, Ansell PJ, Dinh MH, Aghajanian C, Bookman MA. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25): 2403-2415.
- 22) Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, Nagao S, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alia EM, Bogner G, Yoshida H, Lefevre-Plesse C, Buderath P, Mosconi AM, Lortholary A, Burges A, Medioni J, El-Balat A, Rodrigues M, Park-Simon TW, Dubot C, Denschlag D, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P; PAOLA-1/ENGOT-ov25 investigators. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023; 34(8): 681-692.
- 23) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2039-2045.
- 24) 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌: 治療ガイドライン2020年版. 東京: 金原出版株式会社, 2020.
- 25) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Pautier P; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(18): 1274-1284.
- 26) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1382-1392.
- 27) Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, DiSilvestro PA, Rubin SC, Martin LP, Davidson SA, Huh WK, O'Malley DM, Boente MP, Michael H, Monk BJ. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016; 374(8): 738-748.
- 28) Chen WC, Huang HJ, Chang TC, Chou HH. Dose-dense chemotherapy with weekly paclitaxel and 3-weekly carboplatin for recurrent ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2020; 59(1): 21-27.
- 29) Sueoka K, Kajimura T, Sakai T, Tamehisa T, Okada M, Tamura I, Taketani T, Sugino N. A single institutional clinical outcome for stages III and IV ovarian cancer patients treated with dose-dense TC therapy in the frontline or first platinum-sensitive relapse setting. *J Obstet Gynaecol Res* 2024; 50(9): 1574-1580.

#### 【連絡先】

高木 遙香

山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座

〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1

電話 : 0836-22-2288 FAX : 0836-22-2287

E-mail : takaharu@yamaguchi-u.ac.jp