

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

卵巣癌

卵管癌および原発性腹膜癌を含む

2017年 第4版 — 2017年11月9日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients®はwww.nccn.org/patientsにてご利用になれます。

監訳：日本婦人科腫瘍学会
作成：医療イノベーション推進センター

*Deborah K. Armstrong, MD/Chair Ω †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

*Steven C. Plaxe, MD/Vice Chair Ω
UC San Diego Moores Cancer Center

Ronald D. Alvarez, MD Ω
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Jamie N. Bakkum-Gamez, MD Ω
Mayo Clinic Cancer Center

Lisa Barroilhet, MD Ω
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Kian Behbakht, MD Ω
University of Colorado Cancer Center

Lee-may Chen, MD Ω
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Marta Ann Crispens, MD Ω
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Mihaela Cristea, MD †
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Maria DeRosa, RN ¥

Oliver Dorigo, MD, PhD Ω
Stanford Cancer Institute

David M. Gershenson, MD Ω
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Heidi J. Gray, MD Ω
University of Washington Medical Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Ardeshir Hakam, MD ≠
Moffitt Cancer Center

Laura J. Havrilesky, MD Ω
Duke Cancer Institute

Carolyn Johnston, MD Ω
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Monica B. Jones, MD Ω
Duke Cancer Institute

Charles A. Leath III, MD Ω
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Shashikant Lele, MD Ω
Roswell Park Cancer Institute

Lainie Martin, MD †
Fox Chase Cancer Center

Ursula A. Matulonis, MD Ω †
Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center

David M. O'Malley, MD Ω
The Ohio State University
Comprehensive Cancer Center -
James Cancer Hospital and
Solove Research Institute

Richard T. Penson, MD, MRCP Ω †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Sanja Percac-Lima, MD †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Mario Pineda, MD, PhD Ω
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Matthew A. Powell, MD Ω
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Elena Ratner, MD Ω
Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital

Steven W. Remmenga, MD Ω
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Peter G. Rose, MD Ω
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center and
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Paul Sabbatini, MD † †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Joseph T. Santoso, MD Ω
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Health Science Center

Shohreh Shahabi, MD Ω
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center
of Northwestern University

Theresa L. Werner, MD † †
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

NCCN
Jennifer Burns
Miranda Hughes, PhD

Ω 婦人科腫瘍学
‡ 血液学/血液腫瘍学
† 腫瘍内科学
‡ 内科学
≠ 病理学
¥ 患者擁護団体
* 考察執筆委員会

[NCCN 卵巣癌委員会メンバー](#) [ガイドライン更新の要約](#)

上皮性卵巣癌/卵管癌/原発性腹膜癌：

[臨床像、精査、臨床病期、初回治療 \(OV-1\)](#)

[先行する手術による診断：所見および初回治療 \(OV-2\)](#)

[病理学的病期分類、初回化学療法/初回補助療法 \(OV-3\)](#)

[初回治療後：二次補助療法 \(OV-4\)](#)

[モニタリング/フォローアップ、再発 \(OV-5\)](#)

[病状、持続病変または再発に対する治療 \(OV-6\)](#)

まれな組織型の卵巣腫瘍：

[診断 \(LCOH-1\)](#)

[癌肉腫 \(悪性ミューラ管混合腫瘍\) \(LCOH-2\)](#)

[明細胞癌 \(LCOH-3\)](#)

[粘液性癌 \(LCOH-4\)](#)

[低異型度 \(grade 1\) 漿液性/類内膜癌 \(LCOH-5\)](#)

[境界悪性上皮性腫瘍 \(低悪性度腫瘍\) \(LCOH-6\)](#)

[悪性性索間質性腫瘍 \(LCOH-9\)](#)

[悪性胚細胞腫瘍 \(LCOH-10\)](#)

[悪性胚細胞腫瘍および性索間質性腫瘍に対するサーベイランス \(LCOH-12\)](#)

[手術の原則 \(OV-A\)](#)

[全身療法の原則 \(OV-B\)](#)

• [初回治療における全身療法のレジメン \(OV-B, 3 of 8\)](#)

• [容認される再発治療 \(OV-B, 5 of 8\)](#)

[薬物反応の取扱い \(OV-C\)](#)

[WHO 組織分類 \(OV-D\)](#)

臨床試験： NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN 加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](#)：

nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによる
カテゴリー： 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCN Guidelines for Patients®は
www.nccn.org/patientsにてご利用になれます。

[病期分類 \(ST-1\)](#)

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCN ガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCN ガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、NCCN ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2017

NCCN 卵巣癌ガイドラインの 2017 年第 3 版から 2017 年第 4 版への更新内容は以下の通りである：

[MS-1](#)

- ・アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察の節が更新された。

NCCN 卵巣癌ガイドラインの 2017 年第 2 版から 2017 年第 3 版への更新内容は以下の通りである：

[OV-6](#)

- ・プラチナ製剤感受性の卵巣癌に対するプラチナ製剤を含む再発治療の後ろ：
 - ▶維持療法の選択肢としてオラパリブが追加された：「部分または完全奏効を認めた場合、niraparib またはオラパリブによる維持療法を考慮」
 - ▶オラパリブに脚注「aa」が追加された：「プラチナ製剤を含む治療を 2 ライン以上完了したプラチナ製剤感受性の患者が対象。」

NCCN 卵巣癌ガイドラインの 2017 年第 1 版から 2017 年第 2 版への更新内容は以下の通りである：

[OV-B \(5 of 8\)/\(6 of 8\)](#)

- ・脚注「i」が変更された：「基本的に当委員会は、ランダム化試験のデータに基づき、プラチナ製剤感受性の再発例にプラチナ製剤を含む多剤併用レジメンを推奨しており、特に初回再発では強く推奨される。」
- ・脚注「k」が変更された：「以前にベバシズマブ療法を受けたことがない患者のみ。ベバシズマブによる治療歴がある患者の再発時の治療においては、ベバシズマブの有効性を示したデータは限られている。」
- ・脚注「m」が追加された：「化学療法で奏効が得られた場合は、進行または許容できない毒性が生じるまで維持療法としてベバシズマブを継続することができる。」

[次ページに続く](#)

NCCN 卵巣癌ガイドラインの 2016 年第 1 版から 2017 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

全般

- 画像検査の推奨を明確化するため、解剖学的な標的と推奨される画像検査法が追記された。

OV-1

- 精査に次の記載が追加された：「血清総蛋白および栄養状態の評価」
- 臨床病期の列が追加された。疑わしい腫瘍および/または症状が認められる患者について、初回治療の選択肢が大幅に変更され、臨床病期別に再編された。
- 脚注が追加された：「組織型によっては一部の IC 期患者で選択肢となる可能性がある。」

OV-3

- II～IV 期の LCOH に対する IP および IV 化学療法の選択肢はカテゴリ 2A の推奨であることが明確化された。
- I～IV 期の初回/補助療法の後ろに NCCN Guidelines For Survivorship へのリンクが追加された。

OV-4

- 脚注「r」が変更された：「癌の客観的証拠 **明確な所見** が認められない（すなわち、身体診察で所見がなく、CA-125 の上昇がなく、CT 所見に異常がなくリンパ節も 1cm 未満）。」
- 脚注「s」が追加された：「東アジア人の卵巣癌患者では寛解後の治療におけるパゾパニブの有効性が低い可能性があるとしたエビデンスが限定的ながら得られている（Kim JW, Mahner S, Wu LY, et al. Pazopanib maintenance therapy in East Asian women with advanced epithelial ovarian cancer: results from AGO-OVAR16 and an East Asian study. Int J Gynecol Cancer 2015）。」

OV-5

- モニタリング/フォローアップに次の項目が追加された：「長期健康ケア（NCCN Guidelines For Survivorship を参照）」

OV-6

- プラチナ製剤感受性の卵巣癌に対するプラチナ製剤を含む再発治療の後ろ：
 - 以下が追加された：「前回の画像検査を再施行：胸部/腹部/骨盤 CT、MRI、PET/CT または PET」
 - 維持療法の選択肢が追加された：「部分または完全奏効を認めた場合、niraparib またはオラパリブによる維持療法を考慮」
 - 脚注「aa」が追加された：「プラチナ製剤を含む治療を 2 ライン以上完了したプラチナ製剤感受性の患者が対象。」

まれな組織型の卵巣腫瘍

LCOH-1

- 脚注「b」に参考文献が追加された：「Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer R, Board on Health Care S, Institute of M, et al. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. All rights reserved; 2016.」

LCOH-2

- 最初の補助療法の選択肢が変更された：「上皮性卵巣癌に準じて治療した化学療法（望ましい）（OV-3 の初回化学療法/初回補助療法を参照）」

LCOH-3

- II～IV 期に対する補助療法が変更された：「上皮性卵巣癌に準じて治療した化学療法（OV-3 の初回化学療法/初回補助療法を参照）」

LCOH-4

- 精査後の「外科的病期診断を考慮」に「未実施の場合」が追加された。
- IA～IB 期および IC 期に次の選択肢が追加された：「一部の患者には妊孕性温存手術（未実施の場合）」
- 脚注「f」が変更された：「消化管から卵巣に転移した悪性腫瘍が原発性の粘液性卵巣癌かを特定する上で参考とするために、追加検査の分子マーカー検査を考慮すること。」

LCOH-7

残存病変の確認に「胸部/腹部/骨盤造影 CT」が追加された。

LCOH-10

- 先行する手術での病期診断が不十分の場合の画像検査の推奨が変更された：「適応がある場合は画像検査（CT、MRI、PET-CT）の再施行を考慮胸部/腹部/骨盤造影 CT（未実施の場合）」

[次ページに続く](#)

NCCN 卵巣癌ガイドラインの 2016 年第 1 版から 2017 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

LCOH-10 (続き)

- ・病期診断が不十分、未分化胚細胞腫または grade I の未熟奇形腫、画像検査陰性かつ腫瘍マーカー陰性について、次の選択肢が追加された：「経過観察を考慮（カテゴリー2B）（LCOH-12 を参照）」

LCOH-11

- ・脚注「a」が追加された：「WHO 組織分類（OV-D）を参照」

LCOH-12

- ・脚注「w」が追加された：「再発が疑われる場合は胸部/腹部/骨盤造影 CT。他の画像検査（胸部 X 線、MRI、PET/CT または PET）を考慮してもよい。」

OV-A (3 of 4)

- ・Interval「cytoreduction」が「debulking」に変更された。
- ・最初の項目が変更された：「……終了後に interval debulking surgery（TAH および BSO と病期診断の完遂を含む）を施行すべきである。」

OV-A (4 of 4)

- ・妊孕性温存手術の副項目が変更された：「明らかに早期の腫瘍または低リスク腫瘍（早期の浸潤性上皮性腫瘍、低悪性度病変、悪性胚細胞腫瘍、粘液性または悪性性索間質性腫瘍）であり、妊孕性の温存を希望する患者には、USO（子宮と健側卵巣を温存する）—（妊孕性温存手術）—または BSO（子宮を温存する）による妊孕性温存手術を考慮してもよい。……」
- ・参考文献が追加された：「Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg 2004;39:424-429.」
- ・脚注「3」が追加された：「補助的な処置の実施については、婦人科腫瘍外科医もしくは卵巣癌の再発パターンに精通した医師と協力して決定すべきである。」

OV-B (3 of 8)

- ・表題が変更された：「初回治療における化学療法/初回補助全身療法のレジメン 上皮性卵巣癌（LCOH を含む）/卵管癌/原発性腹膜癌」
- ・II～IV 期の選択肢が追加された：「カルボプラチン AUC 5+リポソーム化ドキソルビシン 30 mg/m² 4 週間毎 6 サイクル」
- ・術前補助療法の節が追加された。
- ・参考文献が追加された：Mackay H, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) phase II study of intraperitoneal (IP) versus intravenous (IV) chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer (EOC) [abstract]. J Clin Oncol 2016;34: Abstract LBA5503.
- ・LCOH に対する追加の選択肢が OV-B (4 of 8) に移された。

OV-B (4 of 8)

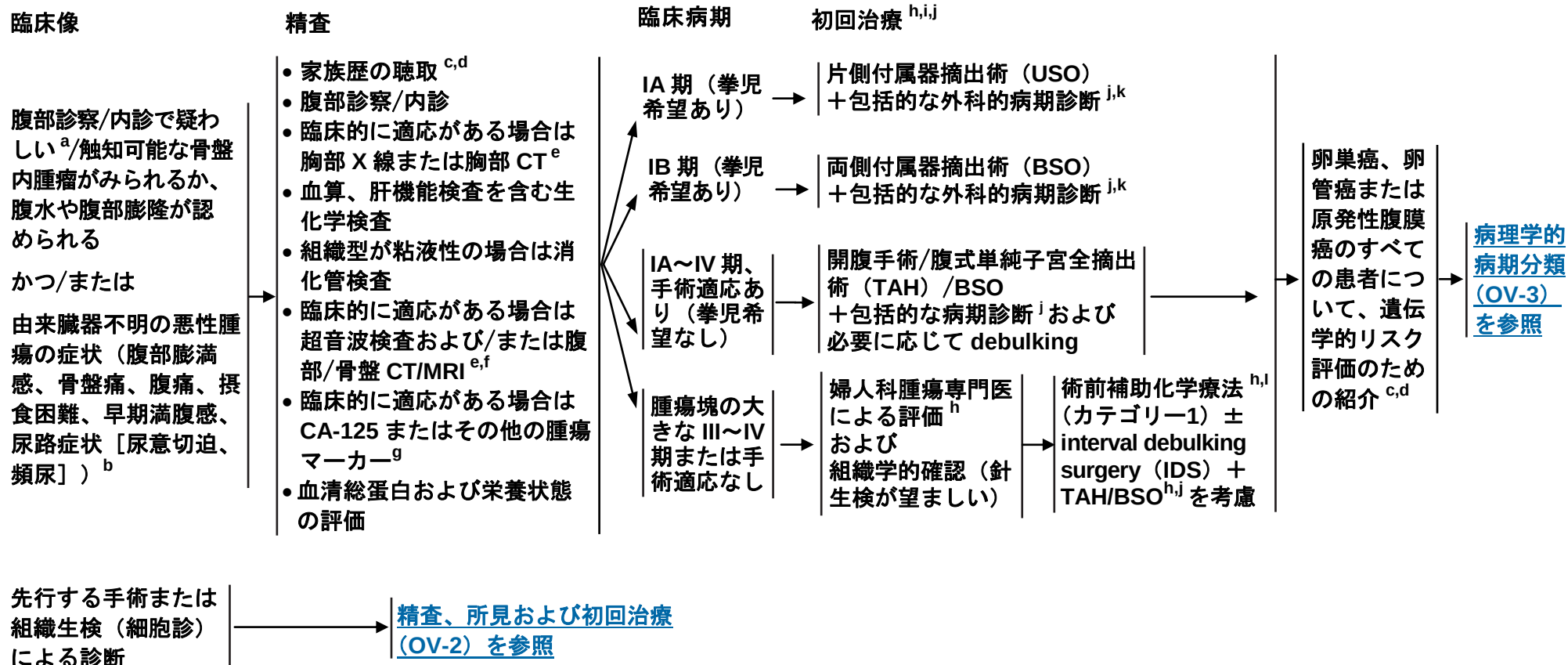
- ・ページの表題が変更された：「初回治療における化学療法/初回補助全身療法のレジメン まれな組織型の卵巣腫瘍（LCOH）悪性胚細胞腫瘍/性索間質性腫瘍」
- ・癌肉腫、明細胞癌、粘液性腫瘍、境界悪性上皮性腫瘍および低異型度（grade 1）漿液性/類内膜腫瘍に、次の項目が追加された：「IP/IV 投与および IV 投与のレジメン（OV-B, 3 of 8 の II～IV 期の選択肢を参照）」

OV-B (5 of 8)

- ・ページの表題が変更された：「上皮性卵巣癌（LCOH を含む）/卵管癌/原発性腹膜癌に対する容認される再発治療」
- ・プラチナ製剤感受性の患者に対する細胞傷害性薬剤：
 - ▶カルボプラチン/ゲムシタビン/ペバシズマブの推奨度がカテゴリー2B からカテゴリー2A に変更された。
 - ▶次の選択肢が追加された：カルボプラチン/アルブミン結合パクリタキセル（タキサン系薬剤に対する過敏反応が確認された患者）
 - ▶粘液性癌のみを対象として以下の選択肢が追加された：
 - ◇5-FU/ロイコボリン/オキサリプラチン±ペバシズマブ（ペバシズマブはカテゴリー2B）
 - ◇カペシタビン+オキサリプラチン
- ・再発治療としての分子標的療法に rucaparib（プラチナ製剤抵抗性の患者で望ましい選択肢）が追加され、脚注「n」「2 ライン以上の化学療法を受け、かつ BRCA の病的な生殖細胞系列変異（FDA に承認された検査または CLIA 認定施設で実施された他の有効な検査を用いて発見されたもの）を有する患者が対象。」と参考文献「Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive highgrade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:75-87.」も追加された。
- ・表の下に注記が追加された：「LCOH については、特に明示がない限り、いずれのレジメンもカテゴリー2A である。」（OV-B 6 of 8 も同様）
- ・脚注「g」が追加された：「境界悪性上皮性卵巣腫瘍（LMP）の治療における化学療法の有益性は証明されていない。」
- ・有効である可能性があるその他の薬剤の一覧が OV-B (6 of 8) に移された。

OV-B (6 of 8)

- ・プラチナ製剤感受性の患者に対して有効である可能性があるその他の薬剤の一覧にカルボプラチン/パクリタキセル/ペバシズマブが追加された。



^a Im SS, et al. Obstet Gynecol 2005;105:35-41. 考察を参照。

^b Goff BA, Mandel L, Drescher CW, et al. Cancer 2007;109:221-227.

^c NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」および NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照。

^d 遺伝カウンセリングへの紹介のために初回治療を遅らせてはならない。

^e 禁忌がない限り、画像検査は造影剤を用いて施行する。

^f 不確定な病変には、結果により管理方針が変わる場合、PET/CT または MRI が適応となりうる。

^g その他の腫瘍マーカーとして、インヒビン、β ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）、α フェトプロテイン、乳酸脱水素酵素（LDH）、癌胎児性抗原（CEA）などがある。診断検査の有用性については考察を参照。

^h 標準的な推奨事項には、化学療法開始前の婦人科腫瘍専門医による患者評価が含まれる。既発表データでは、婦人科腫瘍専門医による初回評価および debulking は生存に有益な結果をもたらすことが実証されている。術前補助化学療法を検討する際には、患者に手術適応はないと判断する前に、特別な訓練を受けた婦人科腫瘍専門医が診察を行うべきである。オカルト癌としての漿液性卵管上皮内癌の管理を目的とする婦人科腫瘍専門医への紹介も推奨される。

ⁱ 卵巣癌に対する手術を受けるすべての患者は、IV・IP 併用化学療法がもたらす臨床的利益について術前に助言を受けるべきである。NCI Clinical Announcement

^j 手術の原則 (OV-A) を参照。

^k 組織型によっては一部の IC 期患者で選択肢となる可能性がある。

^l 全身療法の原則 (OV-B) および薬物反応の取扱い (OV-C) を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

先行する手術による診断
精査

- 家族歴の聴取^c
- 遺伝学的リスク評価のための紹介^{c,d}
- 臨床的に適応がある場合は胸部 X 線または胸部 CT^e
- 血算、肝機能検査を含む生化学検査
- 自施設での病理学的検討
- 臨床的に適応がある場合は超音波検査および/または腹部/骨盤 CT/MRI^e
- 臨床的に適応がある場合は CA-125 またはその他の腫瘍マーカー^g
- 転移巣の組織診断を考慮

- 先行する手術^jまたは病期診断が不十分:
1. 子宮が摘出されていない
 2. 卵巣が摘出されていない
 3. 大網が切除されていない
 4. 病期診断の記録が不十分
 5. 切除できる可能性のある病変が残存
 6. リスク低減手術時に浸潤性のオカルト癌が判明
 7. リンパ節郭清が不十分

手術および病期診断が十分に行われている

所見^l

IA 期または IB 期/
grade 1 の疑い^m

IA 期または
IB 期/grade 2
の疑い^m

IA 期または
IB 期, grade 3
もしくは
明細胞または
IC 期の疑い^m

II 期、III 期、IV 期

初回治療^h

外科的病期診断^j

経過観察を
考慮する場合
病変の残存が
疑われる

病変残存の
疑いはない

病変の残存が
疑われる

切除できる可能性の
ある病変の残存が疑
われる

切除不能な病変の
残存が疑われる

手術/外科的病期診断の完遂^j

手術/
外科的病期診断の完遂^jまたは
化学療法ⁱ (6 サイクル)

手術/外科的病期診断の完遂^j

腫瘍減量術^j

化学療法ⁱ (6 サイクル)
4 サイクル目の化学療法
の前に IDS の評価^h

病理学的
病期分類
(OV-3)
を参照

^c NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」および NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照。

^d 遺伝カウンセリングへの紹介のために初回治療を遅らせてはならない。

^e 禁忌がない限り、画像検査は造影剤を用いて施行する。

^g その他の腫瘍マーカーとして、インヒビン、β ヒト絨毛性ゴナドトロピン (β-hCG)、α フェトプロテイン、乳酸脱水素酵素 (LDH)、癌胎児性抗原 (CEA) などがある。診断検査の有用性については [考察](#) を参照。

^h 標準的な推奨事項には、化学療法開始前の婦人科腫瘍専門医による患者評価が含まれる。既発表データでは、婦人科腫瘍専門医による初回評価および debulking は生存に有益な結果をもたらすことが実証されている。術前補助化学療法を検討する際には、患者に手術適応はないと判断する前に、特別な訓練を受けた婦人科腫瘍専門医が診察を行うべきである。オカルト癌としての漿液性卵管上皮内癌の管理を目的とする婦人科腫瘍専門医への紹介も推奨される。

^j 手術の原則 (OV-A) を参照。

ⁱ 全身療法の原則 (OV-B) および薬物反応の取扱い (OV-C) を参照。

^m 病理医は、漿液性卵巣癌を低異型度 (大半は grade 1 の漿液性腫瘍) と高異型度 (大半は grade 2 または 3 の漿液性腫瘍) のいずれかとすることを推奨している。FIGO ガイドライン (ST-5) を参照。

ⁿ 3 サイクル後の手術の完遂が望ましいが、婦人科腫瘍専門医の臨床判断で 4~6 サイクル後に手術を行ってもよい。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2A である。

臨床試験: NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理学的病期分類^{m,o}

初回化学療法/初回補助療法^p

まれな組織型の卵巣腫瘍 (LCOH)
(癌肉腫、明細胞、粘液性、低異型度
[grade 1] 漿液性、境界悪性上皮性、
悪性性索間質性/胚細胞腫瘍)^o

[LCOH-1 を参照](#)

IA 期または
IB 期

grade 1^m (低異型度)
漿液性/類内膜

[LCOH-5 を参照](#)

grade 2^m
漿液性/類内膜

経過観察
または
タキサン系薬剤/カルボプラチンの
静脈内投与ⁱを 3~6 サイクル^{p,q}

grade 3^m
(高異型度)

タキサン系薬剤/カルボプラチン
の静脈内投与ⁱを 3~6 サイクル^{p,q}

IC 期
(grade 1、2、3)

症状管理と支持療法を考慮。
状況に応じて、緩和ケア評価
のために紹介する。

- [NCCN Guidelines for Palliative Care を参照](#)
- [NCCN Guidelines for Survivorship を参照](#)

[モニタリング/
フォローアップ
\(OV-5\) を参照](#)

II 期
III 期
IV 期

- 化学療法 (初回治療のレジメン [\[OV-B 3 of 8\]](#) を参照)^p
 - ▶ 1cm 未満の optimal な debulking が行われた II 期
および III 期の患者では腹腔内 (IP) 化学療法^{i,l}
(III 期についてはカテゴリー1、II 期および LCOH につい
てはカテゴリー2A)
- または
- ▶ タキサン系薬剤/カルボプラチンの静脈内 (IV) 投与ⁱ
を計 6 サイクル (カテゴリー1、LCOH についてはカテ
ゴリー2A)^p
- 治療効果および腫瘍の潜在的切除可能性から適応がある

症状管理と支持療法を考慮。
状況に応じて、緩和ケア評価
のために紹介する。

- [NCCN Guidelines for Palliative Care を参照](#)
- [NCCN Guidelines for Survivorship を参照](#)

[二次補助療法
\(OV-4\) を参照](#)

ⁱ 卵巣癌に対する手術を受けるすべての患者は、IV・IP 併用化学療法がもたらす臨
床的利益について術前に助言を受けるべきである。[NCI Clinical Announcement](#)

^j [手術の原則 \(OV-A\) を参照](#)。

^k [全身療法の原則 \(OV-B\) および薬物反応の取扱い \(OV-C\) を参照](#)。

^m 病理医は、漿液性卵巣癌を低異型度 (大半は grade 1 の漿液性腫瘍) と高異型
度 (大半は grade 2 または 3 の漿液性腫瘍) のいずれかとすることを推奨して
いる。[FIGO ガイドライン \(ST-5\) を参照](#)。

^o [WHO 組織分類 \(OV-D\) を参照](#)。

^p 初回化学療法を受けた患者のモニタリングは以下の通りに行う：

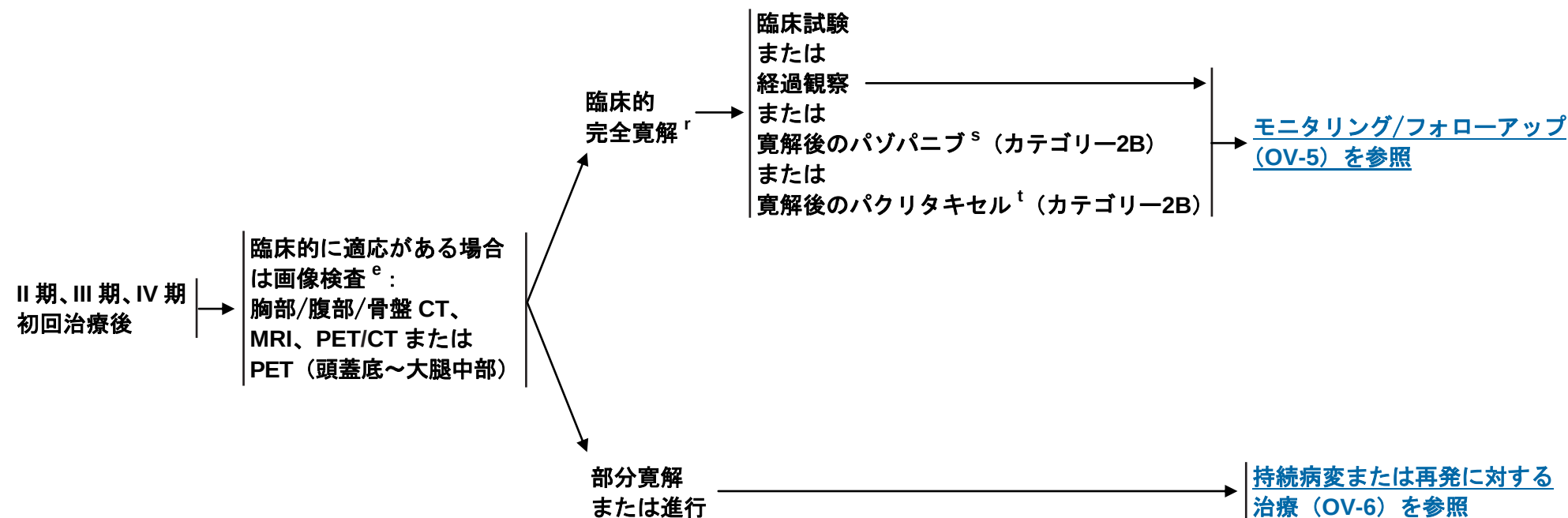
1. 2~3 サイクル毎：身体診察を行い、内診を考慮
2. 適応がある場合は血小板数を含む途中の血算
3. 適応がある場合は生化学検査
4. 臨床的に適応がある場合は、化学療法の各サイクルの前に CA-125 またはその他の腫瘍マーカー
5. 適応がある場合は胸部/腹部/骨盤の造影 CT または MRI、PET/CT (頭蓋底~大腿中部)、もしくは PET
組織型が漿液性である患者の一部では 6 サイクルの投与が有益となる可能性がデータにより示唆
されている。[考察を参照](#)。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

II 期、III 期、IV 期
初回治療後

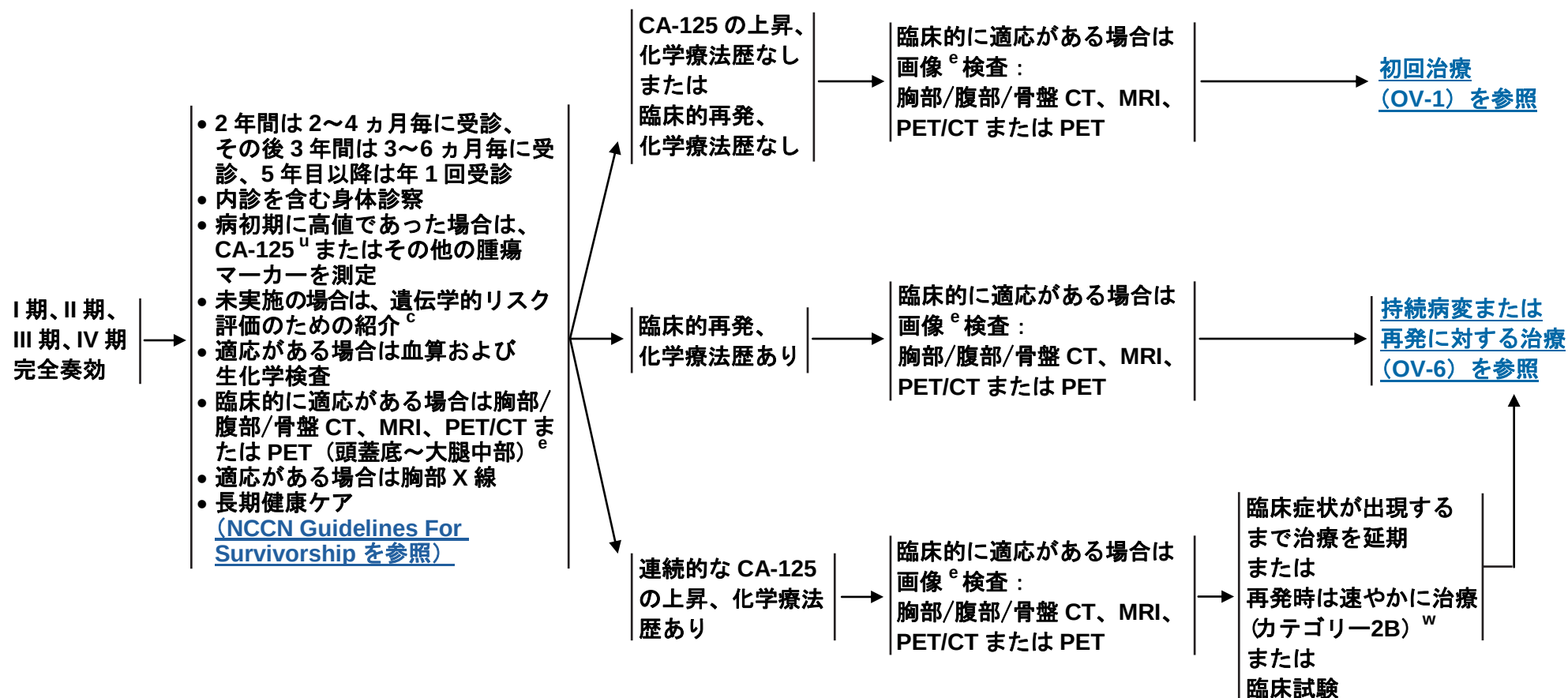
二次補助療法

^e 禁忌がない限り、画像検査は造影剤を用いて施行する。^r 癌の明確な所見が認められない。^s 東アジア人の卵巣癌患者では寛解後の治療におけるパゾパニブの有効性が低い可能性があるとしたエビデンスが限定的ながら得られている (Kim JW, Mahner S, Wu LY, et al. Pazopanib maintenance therapy in East Asian women with advanced epithelial ovarian cancer: results from AGO-OVAR16 and an East Asian study. Int J Gynecol Cancer 2015)。^t 用量については[考察を参照](#)。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

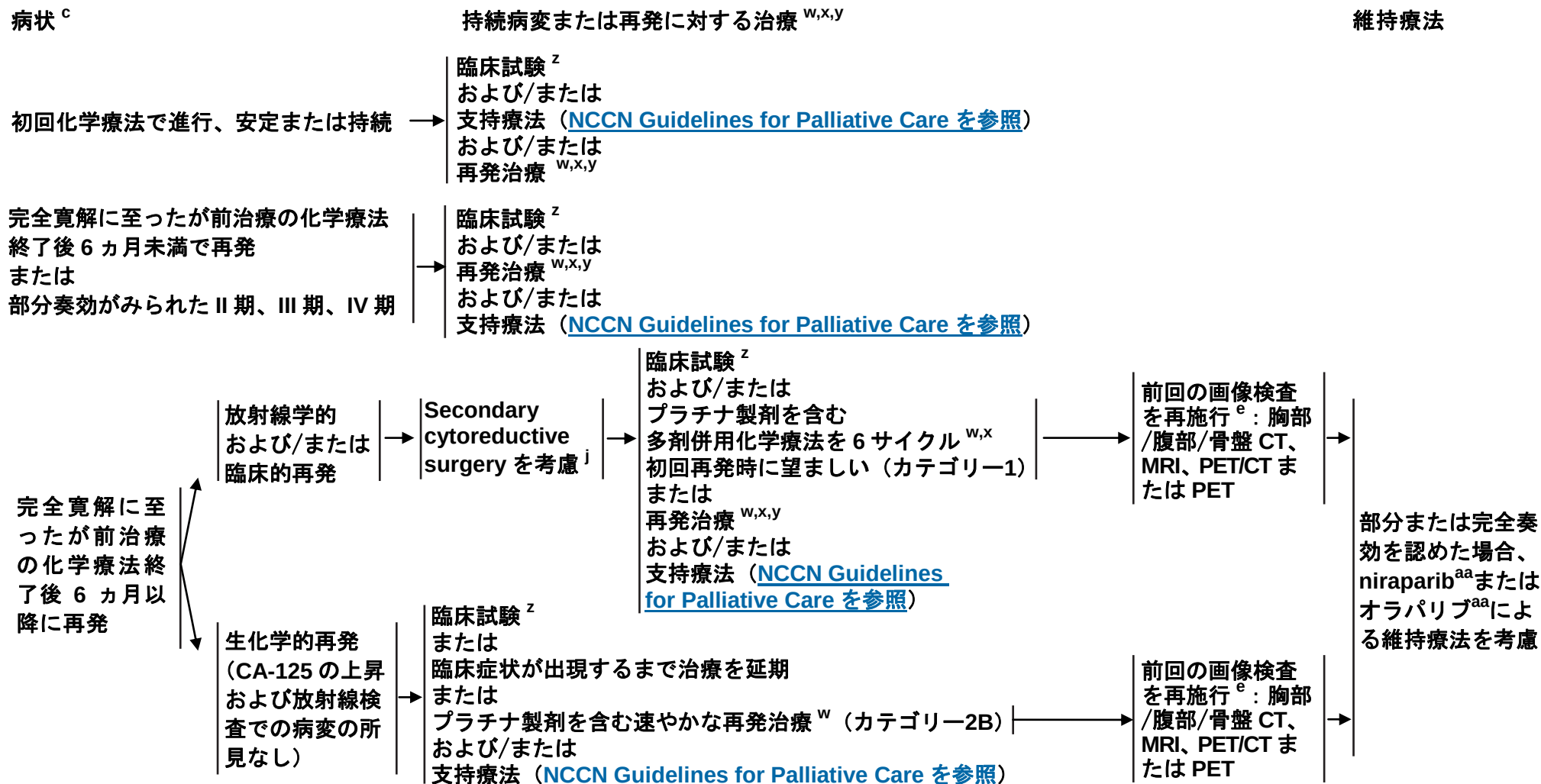
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

モニタリング/フォローアップ

再発^v^c NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」および NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照。^e 禁忌がない限り、画像検査は造影剤を用いて施行する。^u 初回治療終了後の卵巣癌モニタリングにおける CA-125 の有用性に関する予備的データがある。[The Society of Gynecologic Oncology \(SGO\) の声明](#)および[考察](#)を参照。^v 症状管理と支持療法を考慮する。[NCCN Guidelines for Palliative Care](#)を参照。状況に応じて、緩和ケア評価のために紹介する。^w 容認される再発治療 (OV-B 5 of 8) を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^c [NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」](#) および [NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」](#) を参照。

^e 禁忌がない限り、画像検査は造影剤を用いて施行する。

^j [手術の原則 \(OV-A\)](#) を参照。

^w [容認される再発治療 \(OV-B 5 of 8\)](#) を参照。

^x 連続する2つの化学療法レジメンで進行がみられ、なおかつ臨床的な有益性の証拠が認められない患者では、追加治療が有益となる可能性は低い。臨床試験、支持療法のみ、追加治療のいずれを選択すべきかは、十分に個別化して判断すべきである。

^y [手術の原則の中の補助的な緩和的外科処置 \(OV-A 4 of 4\)](#) を参照。

^z 新しい薬剤の臨床試験への参加を強く考慮すべきである。

^{aa} プラチナ製剤を含む治療を2ライン以上完了したプラチナ製剤感受性の患者が対象。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

診断^{a,b}

癌肉腫（悪性ミュラー管混合腫瘍 [MMMT]） → [LCOH-2 を参照](#)

卵巣明細胞癌 → [LCOH-3 を参照](#)

卵巣粘液性癌 → [LCOH-4 を参照](#)

低異型度（grade 1）漿液性/類内膜癌 → [LCOH-5 を参照](#)

境界悪性上皮性腫瘍（低悪性度腫瘍 [LMP]） → [LCOH-6 を参照](#)

悪性性索間質性腫瘍 → [LCOH-9 を参照](#)

悪性胚細胞腫瘍 → [LCOH-10 を参照](#)

手術^cおよび組織診断^d

^a [WHO 組織分類（OV-D）を参照](#)。

^b 特定の組織型を対象とする治療法の出現により、まれな組織型の分類を特定することが有益となっており、臨床試験の募集にも有用となりうる。頻度が低いためこれらの組織型に関するデータは限られており、前向きデータの収集は困難と考えられる。これらのまれな腫瘍に対しては個別化治療が最良の治療選択肢になると考えられる。（Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer R, Board on Health Care S, Institute of M, et al. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. All rights reserved; 2016.）

^c [手術の原則（OV-A）を参照](#)。

^d まれな組織型の卵巣腫瘍は、典型的には手術後に診断される。[精査（OV-1）を参照](#)。

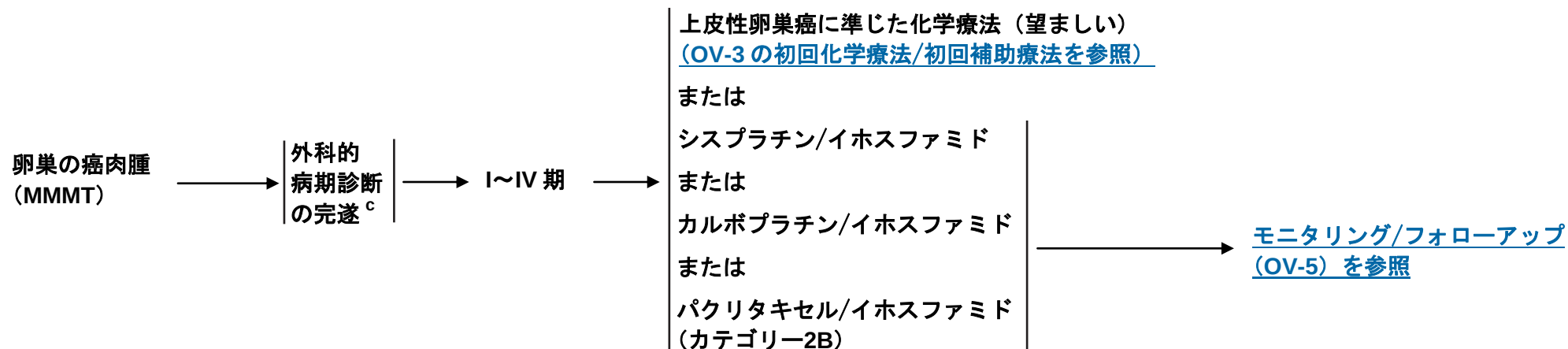
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理診断^a

補助療法^e

モニタリング/フォローアップ



^a WHO 組織分類（OV-D）を参照。

^c 手術の原則（OV-A）を参照。

^e 全身療法の原則（OV-B）および薬物反応の取扱い（OV-C）を参照。

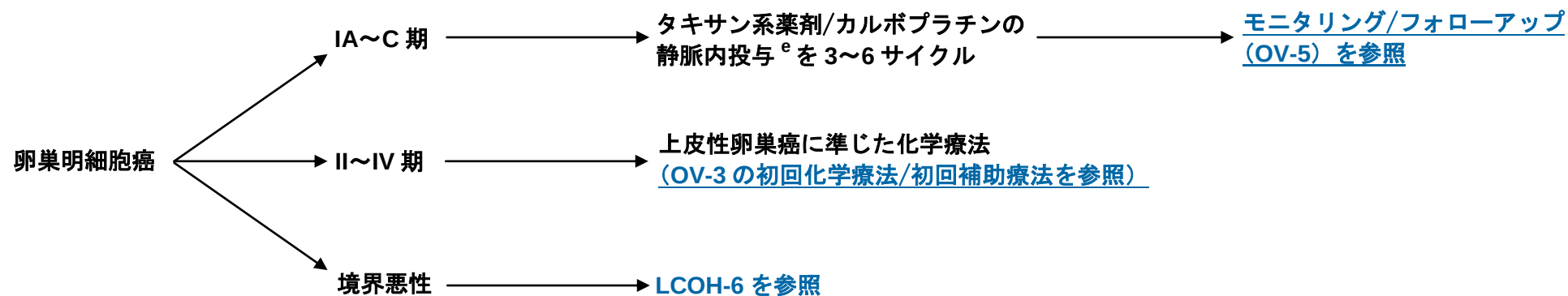
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理診断^a

補助療法

モニタリング/フォローアップ

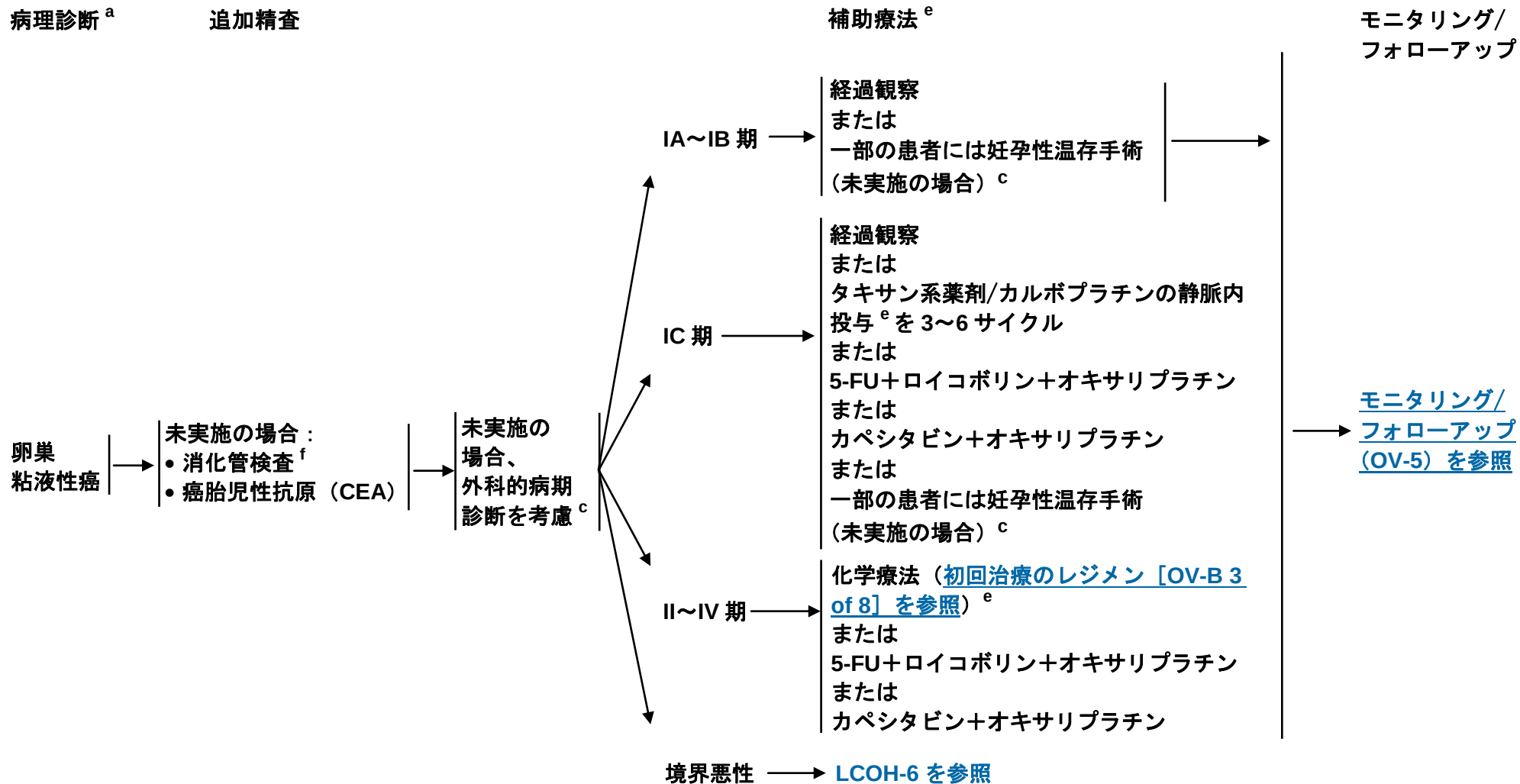


^a WHO 組織分類（OV-D）を参照。

^e 全身療法の原則（OV-B）および薬物反応の取扱い（OV-C）を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^a WHO 組織分類 (OV-D) を参照。

^c 手術の原則 (OV-A) を参照。

^e 全身療法の原則 (OV-B) および薬物反応の取扱い (OV-C) を参照。

^f 消化管から卵巣に転移した悪性腫瘍が原発性の粘液性卵巣癌かを特定する上で参考とするために、追加検査を考慮すること。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理診断^a

補助療法

モニタリング/フォローアップ

低異型度（grade 1）
漿液性/類内膜癌

IA～IB 期

経過観察

IC～II 期

経過観察
または
タキサン系薬剤/カルボプラチンの静脈内
投与^eを3～6サイクル
または
ホルモン療法（カテゴリー2B）
（アロマターゼ阻害薬［アナストロゾール、
レトロゾール］、酢酸リュープロレリン、
タモキシフェン）

III～IV 期

化学療法（[初回治療のレジメン \[OV-B 3 of 8\]](#) ^e）
または
ホルモン療法（カテゴリー2B）
（アロマターゼ阻害薬［アナストロゾール、
レトロゾール］、酢酸リュープロレリン、
タモキシフェン）

境界悪性

[LCOH-6](#) を参照

[モニタリング/フォローアップ
\(OV-5\) を参照](#)

^a [WHO 組織分類 \(OV-D\) を参照。](#)

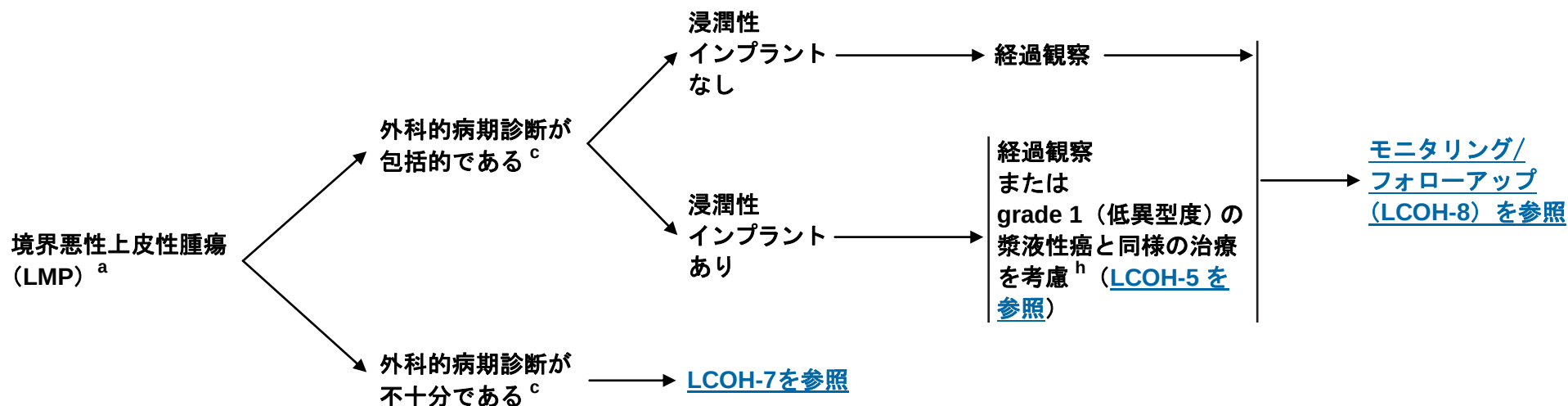
^e [全身療法の原則 \(OV-B\)](#) および [薬物反応の取扱い \(OV-C\)](#) を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理診断^a

補助療法^g



^a WHO組織分類（OV-D）を参照。

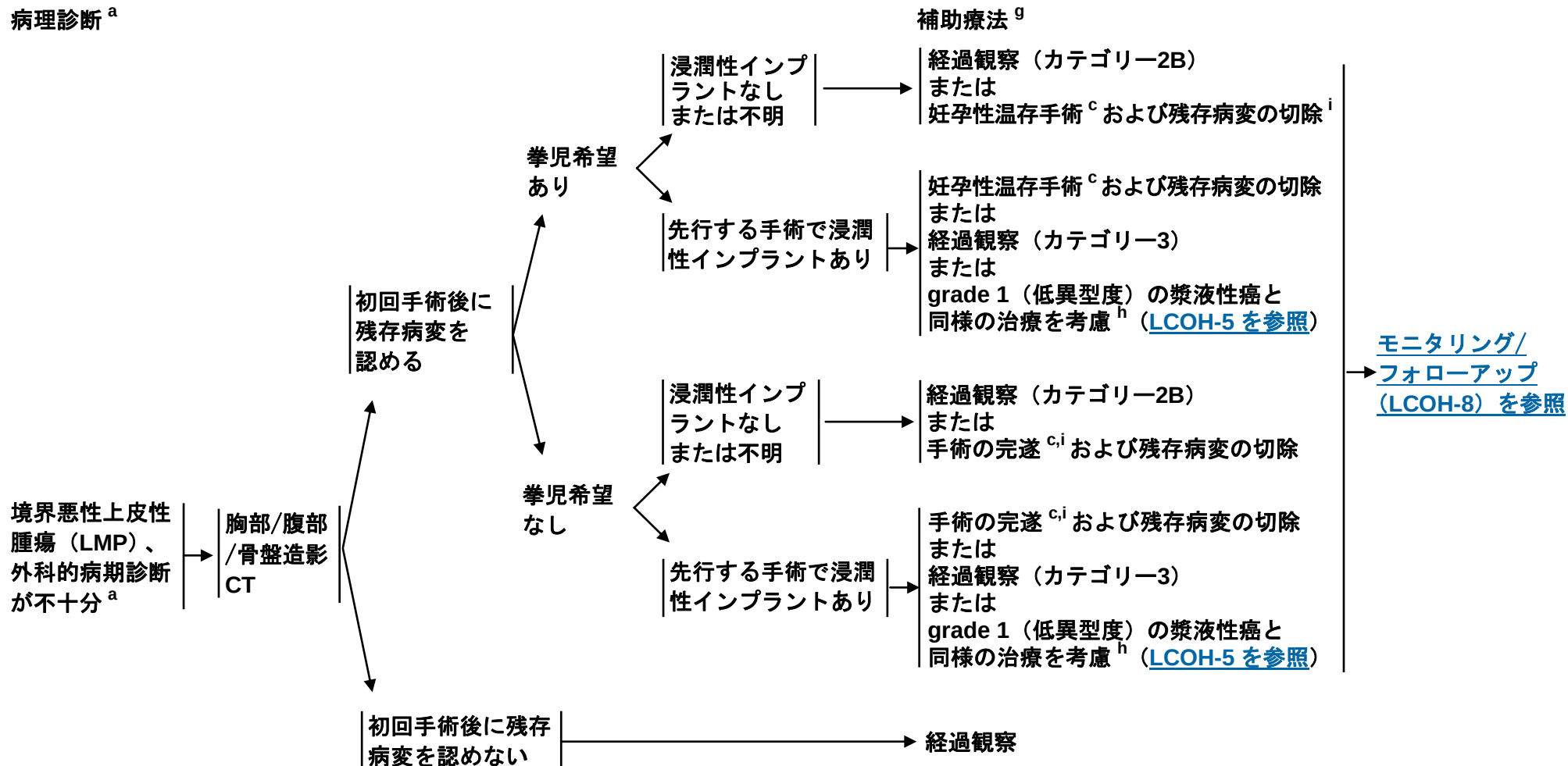
^c 手術の原則（OV-A）を参照。

^g 標準的な推奨事項には、婦人科腫瘍専門医による患者評価が含まれる。

^h 境界悪性上皮性卵巣腫瘍（LMP）の治療における（IVまたはIP）化学療法の有益性は証明されていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^a [WHO組織分類（OV-D）を参照。](#)

^c [手術の原則（OV-A）を参照。](#)

^g 標準的な推奨事項には、婦人科腫瘍専門医による患者評価が含まれる。

^h 境界悪性上皮性卵巣腫瘍（LMP）の治療における（IVまたはIP）化学療法の有益性は証明されていない。

ⁱ 病理学的に証明された低異型度については、ケースバイケースでリンパ節の評価を考慮することができる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

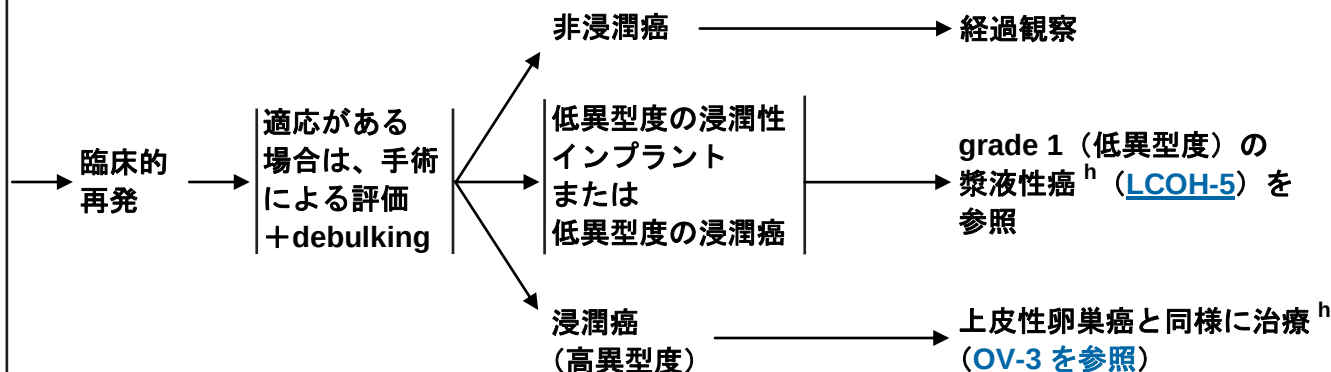
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

モニタリング/フォローアップ

再発

再発治療

- 最長5年までは3～6ヵ月毎、その後は1年毎に受診
- 内診を含む身体診察
- 病初期に高値であった場合は、CA-125^jまたはその他の腫瘍マーカーを受診のたびに測定
- 片側付属器摘出術を行った患者が出産を終えたら、手術の完遂を検討（カテゴリー2B）
- 適応がある場合は血算、生化学検査
- 臨床的に適応がある場合は画像検査^k：胸部/腹部/骨盤CT、MRI、PET/CTまたはPET（頭蓋底～大腿中部）
- 妊孕性温存手術を行った患者では、適応がある場合は超音波検査



^h 境界悪性上皮性卵巣腫瘍（LMP）の治療における（IVまたはIP）化学療法の有益性は証明されていない。

^j 初回治療終了後の卵巣癌モニタリングにおけるCA-125の有用性に関する予備的データがある。[The Society of Gynecologic Oncology（SGO）の声明](#)および[考察](#)を参照のこと。

^k 禁忌がない限り、画像検査は造影剤を用いて施行する。

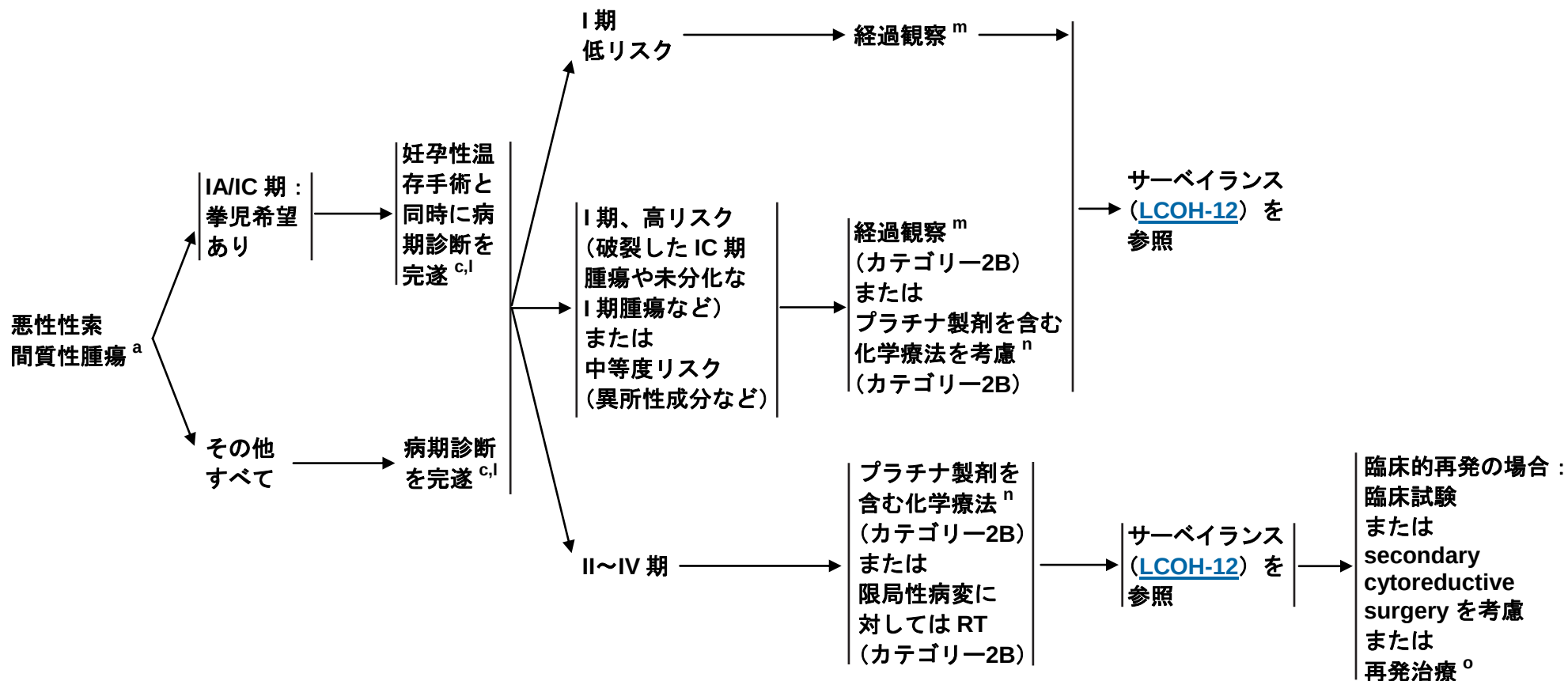
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床像/診断

補助療法

再発治療



^a WHO組織分類 (OV-D) を参照。

^c 手術の原則 (OV-A) を参照。

^l リンパ節郭清術は省いてもよい。

^m 病初期に顆粒膜細胞腫に関する検査値の上昇が認められた場合には、インヒビンを追跡することもある (カテゴリー2B)。

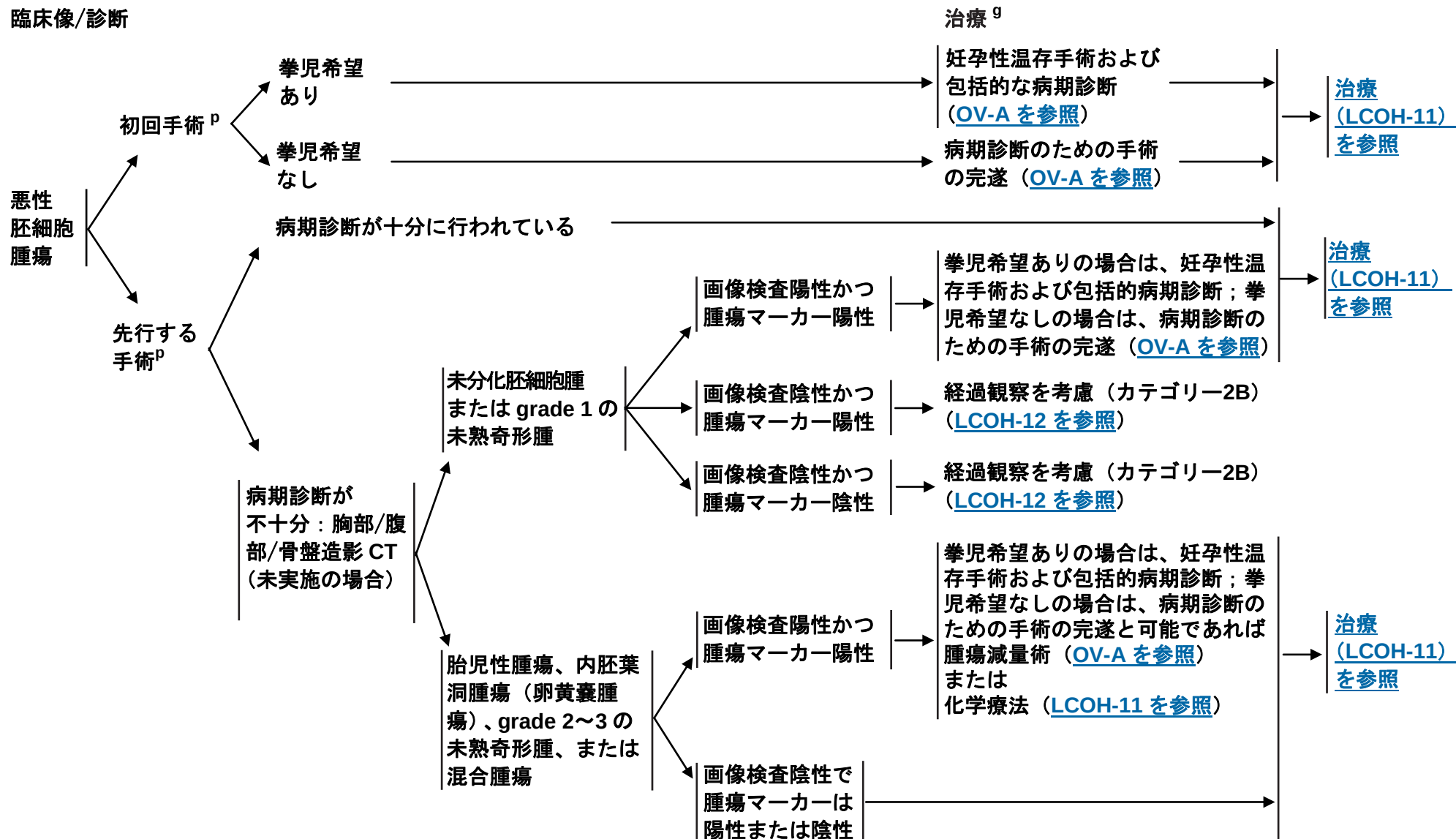
ⁿ 悪性胚細胞腫瘍に対するレジメンまたはパクリタキセル/カルボプラチン療法が望ましい。悪性胚細胞腫瘍/性索間質性腫瘍に対する初回化学療法レジメン (OV-B 4 of 8) を参照。

^o 悪性胚細胞腫瘍/性索間質性腫瘍に対する容認される再発治療 (OV-B 7 of 8) を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床像/診断

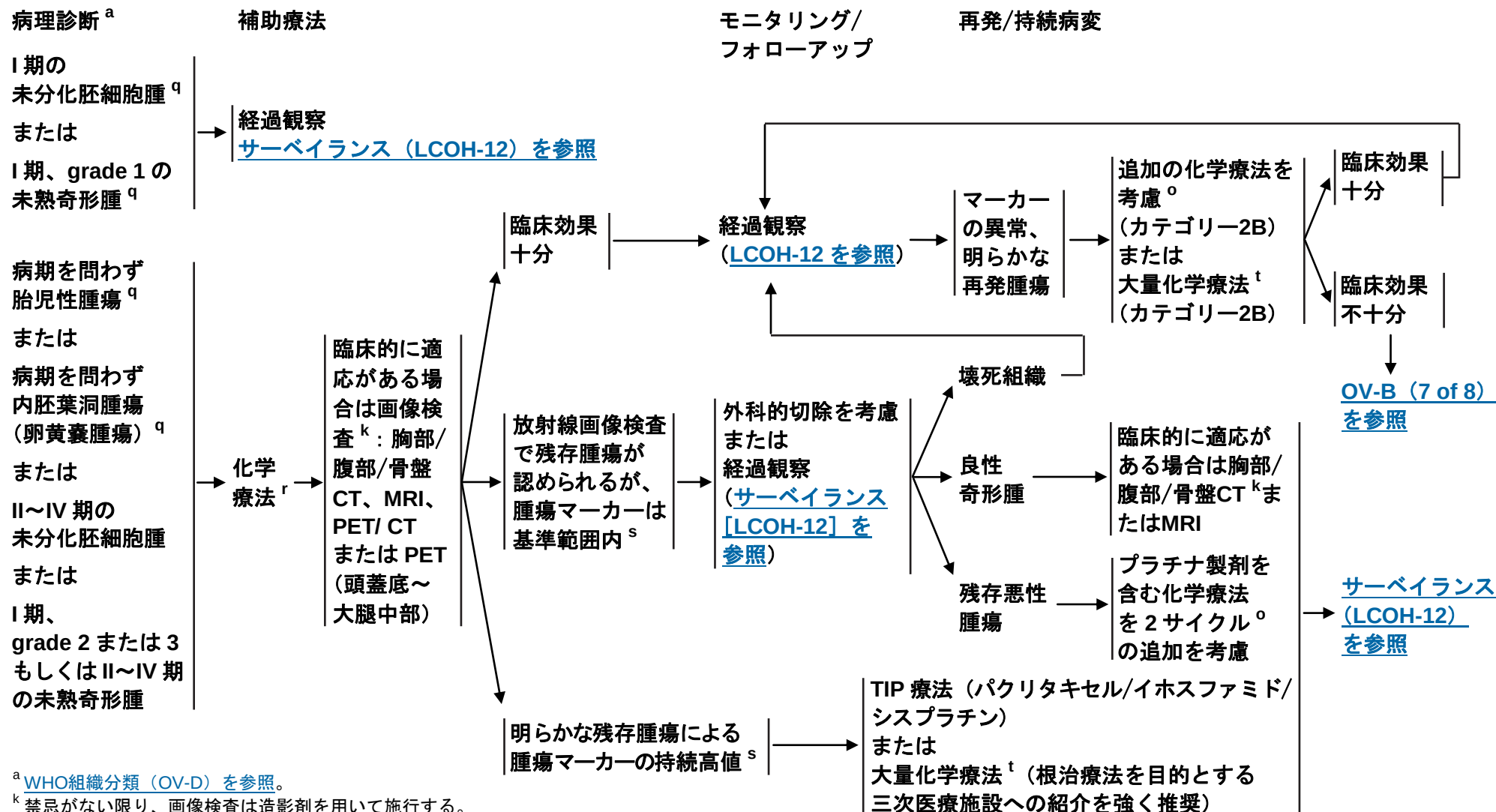


⁹ 標準的な推奨事項には、婦人科腫瘍専門医による患者評価が含まれる。

^P 小児/若年成人患者に対する手術の原則は、成人患者に対するそれとは異なる場合がある。[手術の原則 \(OV-A\) を参照](#)。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^a WHO組織分類 (OV-D) を参照。

^k 禁忌がない限り、画像検査は造影剤を用いて施行する。

^o 悪性胚細胞腫瘍/性索間質性腫瘍に対する容認される再発治療 (OV-B 7 of 8) を参照。

^q 以下の臨床像を呈する小児/青年患者では、治療選択肢として経過観察または化学療法を考慮してもよい: IA または IB 期の未分化胚細胞腫、IA 期かつ grade 1 の未熟奇形腫、IA 期の胎児性腫瘍、IA 期の卵黄嚢腫瘍。

^r 悪性胚細胞腫瘍/性索間質性腫瘍に対する初回化学療法レジメン (OV-B 4 of 8) を参照。

^s マーカーについては OV-1 を参照。

^t 大量化学療法のレジメンは施設によって異なる。一部の患者では、造血幹細胞移植で根治を達成できる可能性がある。根治の可能性がある胚細胞腫瘍の再発患者は、造血幹細胞移植に関するコンサルテーションと根治的治療を目的として三次医療施設に紹介すべきである。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

悪性胚細胞腫瘍および性索間質性腫瘍に対するサーベイランス^u

	年				
	1 年未満	1～2	2～3	3～5	5 年以降
身体診察					
胚細胞腫瘍	2～4 カ月毎	2～4 カ月毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎
性索間質性腫瘍	2～4 カ月毎	2～4 カ月毎	6 カ月毎	6 カ月毎	6 カ月毎
血清腫瘍マーカー^{x,w}					
胚細胞腫瘍	2～4 カ月毎	2～4 カ月毎	適応なし	適応なし	適応なし
性索間質性腫瘍	2～4 カ月毎	2～4 カ月毎	6 カ月毎	6 カ月毎	6 カ月毎
放射線学的画像検査^v					
胚細胞腫瘍	初回診断時にマーカー値が正常でなければ、臨床的に適応がある場合	初回診断時にマーカー値が正常でなければ、臨床的に適応がある場合	臨床的に適応がある場合	臨床的に適応がある場合	臨床的に適応がある場合
性索間質性腫瘍	ルーチンの施行を支持する十分なデータはない	ルーチンの施行を支持する十分なデータはない	ルーチンの施行を支持する十分なデータはない	ルーチンの施行を支持する十分なデータはない	ルーチンの施行を支持する十分なデータはない
再発の疑い^w	CT および腫瘍マーカー ^{x,w}	CT および腫瘍マーカー ^{x,w}	CT および腫瘍マーカー ^{x,w}	CT および腫瘍マーカー ^{x,w}	CT および腫瘍マーカー ^{x,w}

^u 許可を得て改変：Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. Am J Obstet Gynecol 2011;204:466-478.

^v 胸部 X 線、胸部/腹部/骨盤 CT、MRI、PET/CT または PET。禁忌がなければ造影剤を使用する。

^w 再発が疑われる場合は胸部/腹部/骨盤造影 CT。他の画像検査（胸部 X 線、MRI、PET/CT または PET）を考慮してもよい。

^x マーカーについては [OV-1](#) を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

手術の原則 (1 of 4) ¹全般的な考慮事項

- 卵巣/卵管/原発性腹膜腫瘍が疑われ、外科的病期診断、primary debulking procedure、interval debulking procedure、secondary cytoreduction を予定している患者では、腹部正中縦切開を含む開腹手術を選択すべきである。
- 凍結切片による術中病理検査は疾患管理の一助となりうる。
- 一部の患者では、後述する外科的病期診断と debulking の原則を達成するため、経験豊富な外科医による低侵襲の外科的アプローチを採用してもよい。
- 低侵襲手術で optimal な debulking が不可能な場合には、開腹手術に切り替えるべきである。
卵巣癌と新規に診断された患者や卵巣癌が再発した患者において、最大限の cytoreduction が達成可能か否かを評価する上で、低侵襲の外科的アプローチが有用と考えられる。最大限の cytoreduction が達成できないと臨床的に判断される場合は、術前補助化学療法を考慮すべきである。
- 婦人科腫瘍専門医による適切な手術の実施が推奨される。

手術報告：

- 外科医は手術報告に以下の情報を記載すべきである：
 - ▶ 骨盤、中腹部または上腹部の debulking を行う前の初期病変の進展範囲（範囲：骨盤上口から下位肋骨まで）。
 - ▶ Debulking 後の同領域における残存病変の量。
 - ▶ 完全または不完全切除；不完全の場合は、主要病変の大きさと総病変数を明記する。粟粒性病変や小病変の場合は明記する。

[OV-A \(2 of 4\) に続く](#)

¹ Fleming GF, Seidman J, Lengyel E, et al: Epithelial ovarian cancer. In Barakat RR, Berchuck A, Markman M, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013:757-847. 委員会により改変。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

手術の原則 (2 of 4) ¹卵巣または骨盤内に明らかに限局する新規に診断された浸潤性上皮卵巣癌

一般に、primary cytoreduction では骨盤内病変に対する最大限の cytoreduction を達成するとともに、上腹部または後腹膜にオカルト癌がないか評価できるように最大限の努力を払うべきである。

- 開腹時に、腹腔細胞診用に腹水または腹腔洗浄液を吸引する。
- 腹膜表面全体が見えるようにして、転移が疑われる腹膜表面や癒着部は選択的に切除するか生検を行う。疑わしい領域がなければ、骨盤内、傍結腸溝、横隔膜下面から無作為に腹膜を生検する（パパニコロー染色用に横隔膜を擦過する方法も容認できる代替法である）。
- 両側付属器摘出術（BSO）と子宮摘出術を施行し、摘出術中は被膜で覆われた腫瘍を傷つけないように最大限努める。
- 妊孕性の温存を希望する一部の患者には、片側付属器摘出術（USO）を考慮してもよい。
- 大網切除術を行う。
- 少なくとも下腸管膜動脈の高さまで、可能であれば腎動静脈の高さまで、リンパ節組織を大静脈および大動脈の両側から剥離して、傍大動脈リンパ節を郭清する。
- 骨盤リンパ節郭清の望ましい方法は、総腸骨動静脈に重なるリンパ節とそれらの前外側にあるリンパ節、外腸骨動静脈に重なるリンパ節とそれらの正中側にあるリンパ節、内腸骨動静脈に重なるリンパ節とそれらの正中側にあるリンパ節、ならびに少なくとも閉鎖神経前面の閉鎖窩にあるリンパ節の両側切除である²。

骨盤および上腹部に進展した新規に診断された浸潤性上皮卵巣癌

一般に、primary cytoreduction では腹部、骨盤および後腹膜の全病変に対する最大限の cytoreduction を達成できるように最大限の努力を払うべきである。Optimal cytoreduction は残存病変が1cm未満の場合と定義されるが、肉眼で見える病変をすべて切除すれば生存率が高まるため、これを達成できるように最大限努める³。

- 腹腔細胞診用に腹水（存在する場合）を吸引する。転移が認められる大網はすべて切除する。
- 転移が疑われるリンパ節や腫大したリンパ節は、可能であれば切除する。
- 骨盤外に2cm以下の腫瘍結節が認められる患者（推定 IIIB 期）では、前述の通りに両側の骨盤リンパ節と傍大動脈リンパ節を郭清する。
- Optimal surgical cytoreduction のために（病期を問わず）考慮できる手技としては、腸管切除術および/または虫垂切除術、横隔膜や他の腹膜表面のストリッピング、脾臓摘出術、膀胱部分切除術および/または尿管膀胱新吻合術、肝部分切除術、胃部分切除術、胆嚢摘出術、膵尾部切除術などが挙げられる。
- 浸潤性上皮性卵巣癌または腹膜癌に対して cytoreduction を行い残存腫瘍量が少ない一部の患者では、腹腔内（IP）療法の適応となりうる。このような患者では、初回手術の際に IP カテーテルの留置を考慮すべきである。

¹ Fleming GF, Seidman J, Lengyel E, et al: Epithelial ovarian cancer. In Barakat RR, Berchuck A, Markman M, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013:757-847. 委員会により改変。

² Whitney CW, Spirtos N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.

³ Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol 2009;114:26-31.

[OV-A \(3 of 4\) に続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

手術の原則 (3 of 4) ¹浸潤性上皮卵巣癌に対する術前補助化学療法後の interval debulking surgery

Primary debulking の場合と同様に、interval debulking でも最大限の cytoreduction を達成できるように最大限の努力を払うべきである。腹部、骨盤および後腹膜の肉眼的病変をすべて切除するように最大限努めるべきである。

- 化学療法で奏効または病勢安定が得られた患者では、最大 4 サイクルの術前補助化学療法の終了後に interval debulking surgery (TAH および BSO と病期診断の完遂を含む) を施行すべきである。これ以外の手術時期については、前向きの評価は行われていないが、患者毎の事情を応じて検討してもよい。
- 腹膜表面全体を視認できる状態にして、転移が疑われる腹膜表面や癒着部を選択的に切除するか生検を行う。
- 大網切除を行う。
- 転移が疑われるリンパ節や腫大したリンパ節は、可能であれば切除する。初回診断時に転移の可能性が指摘されたリンパ節は、その時点で疑われたり腫大していなくても、切除を考慮すべきである。
- Optimal surgical debulking のために考慮できる手技としては、腸管切除術および/または虫垂切除術、横隔膜や他の腹膜表面のストリッピング、脾臓摘出術、膀胱部分切除術および/または尿管膀胱新吻合術、肝部分切除術、胃部分切除術、胆嚢摘出術、膵尾部切除術などが挙げられる。

リスク低減付属器摘出術 (RRSO) のプロトコル

- 腹腔鏡手術を施行する。
- 上腹部、腸管表面、大網、虫垂（存在する場合）および骨盤内臓器を調べる。
- 異常な腹膜所見を認めるすべての部位に生検を行う。
- 細胞診用に骨盤内洗浄液を採取する（生理食塩水 50cc を注入後すぐに吸引する）。
- BSO を施行して、卵巣近位部の血管系/卵巣提索を 2cm、子宮角までのすべての卵管、卵巣および卵管を覆うすべての腹膜、特に卵管および/または卵巣と骨盤側壁との間にできた癒着の下腹膜を切除する ⁴。
- 外傷性の細胞脱落を回避するため、手術器械による卵管および卵巣の操作は最小限に留める ⁴。
- 骨盤内からの回収時には、卵巣と卵管の両方を回収袋に収納すべきである。
- 卵巣と卵管の両方を SEE-FIM プロトコルに従って処理すべきである ⁵。
- オカルト癌または STIC が同定された場合は、婦人科腫瘍専門医に紹介する。
- 卵管摘出術単独での予防効果はまだ証明されていない。これを考慮する場合は、卵管采から子宮接合部までの卵管を切除すべきである。さらに、卵管には上記の通りに処理と評価を行うべきである。リスク低減卵管摘出術単独に関する懸念は、施行後もなお卵巣癌の発生リスクが残ることである。さらに、閉経前女性では卵巣摘出術により乳癌の発生リスクが 50% 低下する。[NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照のこと。](#)

¹ Fleming GF, Seidman J, Lengyel E, et al: Epithelial ovarian cancer. In Barakat RR, Berchuck A, Markman M, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013:757-847. 委員会により改変。

⁴ Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol Cancer 2011;21:846-851.

⁵ Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Müllerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. Mod Pathol 2014;27:1002-1013.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

手術の原則 (4 of 4) ¹

特殊な状況

• 妊孕性温存手術:

▶ 明らかに早期の腫瘍または低リスク腫瘍（早期の浸潤性上皮性腫瘍、低悪性度病変、悪性胚細胞腫瘍、粘液性または悪性性索間質性腫瘍）であり、妊孕性の温存を希望する患者には、USO（子宮と健側卵巣を温存する）またはBSO（子宮を温存する）による妊孕性温存手術を考慮してもよい。より進行したオカルト癌を除外するため、包括的な外科的病期診断をさらに行うべきであるが、小児外科の文献に基づき早期の悪性胚細胞腫瘍であることが臨床的に明らかな小児/若年成人患者では省略してもよい²。

• 粘液性腫瘍：卵巣原発の浸潤性粘液性腫瘍はまれである。したがって、上部および下部の消化管を慎重に検索して、消化管原発性オカルト癌の卵巣転移を除外するべきであり、粘液性卵巣腫瘍が疑われるか確定診断された患者には初回手術で虫垂切除術を施行すべきである。

• 低悪性度腫瘍：リンパ節郭清術を施行することで病期が上方修正されることを示したデータがあるが、その一方で、リンパ節郭清術の実施は全生存期間に影響を及ぼさないことを示したデータも存在する。しかしながら、大網切除術と複数カ所の腹膜（腹膜インプラント [peritoneal implant] が最も好発する部位）生検によって約30%の患者の病期が上方修正される場合があり、予後に影響する可能性もある。

• Secondary cytoreduction：初回化学療法の完了後6～12ヵ月以上が経過してから再発し、完全切除が可能な孤立性病巣（または限局性の病巣）を認めるが、腹水はみられない再発卵巣癌患者では、secondary cytoreductionの実施を考慮してもよい。Secondary cytoreductionの真の有益性を評価する進行中の臨床試験への参加を患者に勧めるべきである。

補助的な緩和的外科処置³

一部の患者では以下の処置が適切となりうる：

- 穿刺/腹腔内へのカテーテル留置
- 胸腔穿刺/胸膜癒着術/胸腔鏡検査/胸腔内へのカテーテル留置
- 尿管ステント/腎造瘻術
- 胃瘻チューブ/腸管ステント/腸閉塞の外科的解除

¹ Fleming GF, Seidman J, Lengyel E, et al: Epithelial ovarian cancer. In Barakat RR, Berchuck A, Markman M, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013:757-847. 委員会により改変。

² Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg 2004;39:424-429.

³ 補助的な処置の実施については、婦人科腫瘍外科医もしくは卵巣癌の再発パターンに精通した医師と協力して決定すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

全身療法の原則 (1 of 8)

全般

- 卵巣癌、卵管癌または原発性腹膜癌の患者には、診断と治療のすべての状況において、臨床試験への参加を奨励するとよい。
- 治療を開始する前に：
 - ▶ 妊娠可能で妊孕性温存手術を希望する患者は、妊孕性に関する適切な専門医に紹介すべきである（[NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult Oncology](#)を参照）。
 - ▶ 全身療法の目標について患者と話し合うべきである。
- 化学療法を推奨する前に、要件（十分な臓器機能と一般全身状態 [PS : performance status]）が満たされていないとしない。
- 化学療法中は患者を入念に観察し、何らかの合併症があれば治療を行う。目的に合った血液生化学検査のモニタリングを実施する。生じた毒性と治療目標に合わせて、化学療法薬の減量と投与変更を適切に行う。
- 化学療法終了後には、治療中および治療後の効果を評価し、長期合併症のモニタリングを行う。
- 同等の化学療法が複数利用できる状況で今後の化学療法の決定を助けるために、化学療法感受性/抵抗性アッセイおよび/またはその他のバイオマーカーが一部の NCCN 加盟施設で使用されている。現在のエビデンスレベルでは、標準的な化学療法に代えるには不十分である（カテゴリー3）。

新規に診断された卵巣癌、卵管癌または原発性腹膜癌の患者：

- 化学療法の適応がある場合は、利用可能な選択肢（すなわち、IV 化学療法、IP 化学療法と IV 化学療法の併用療法、臨床試験への参加）に関する情報を患者に提供し、いずれが最適な選択であるかを判断できるようにする（これらのレジメンの用量およびスケジュールについては、[OV-B 3 of 8](#)を参照）。
- IP/IV 投与を併用する化学療法を行う場合は、この併用では化学療法を IV 投与のみで施行する場合よりも毒性が増強する（骨髄抑制、腎毒性、腹痛、神経障害、消化管毒性、代謝毒性および肝毒性が増強する）ことを事前に患者に説明しなければならない。
- シスプラチンの IP 投与およびパクリタキセルの IP/IV 投与を検討する患者は、開始前の腎機能が正常で、一般全身状態（PS）が医学的に妥当であり（IP/IV 療法が将来もたらす毒性に基づいて判断）、化学療法中に著しく悪化しかねない医学的問題（例えば、既存の神経障害）が認められていない者とすべきである。
- シスプラチンの IP 投与のサイクルの前後には、毎回十分な輸液を行って腎毒性を予防する必要がある。各サイクル終了後には、骨髄抑制、脱水、電解質喪失、標的臓器毒性（腎障害、肝障害など）、その他すべての毒性について、慎重なモニタリングが必要となる。脱水を予防したり脱水治療に役立てたりするために、化学療法後に外来での輸液が必要となることも多い。
- 完全な毒性データ、用量、スケジュール、投与変更については、原著を参照のこと（[考察を参照](#)）。

[続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

全身療法の原則 (2 of 8)

卵巣癌、卵管癌または原発性腹膜癌が再発した患者：

- 詳細な毒性データ、用量、スケジュール、投与変更については、原著を参照のこと（[考察を参照](#)）。
- 患者には以下の情報を提供する：
 - 1) 臨床試験に参加可能かどうか（種々の治療法のリスクおよび利益を含む）。これは患者がこれまでに受けた一連の化学療法の数に左右される。
 - 2) 患者の PS、標的臓器の状態および過去の化学療法に起因して先在する毒性。しかるべき場合には、選択できる治療のひとつとして緩和ケアを検討してもよい。[NCCN Guidelines for Palliative Care](#) を参照。
- 過去のプラチナ製剤曝露が原因となって、再発治療の際に骨髄毒性のある薬剤を投与すると骨髄抑制が生じやすい。
- カルボプラチンやシスプラチンを反復投与すると、生命を脅かすような過敏反応（アレルギー反応とも呼ばれる）が生じるリスクが増す。したがって、患者には過敏反応が生じるリスクについて助言を与え、過敏反応の徴候や症状について教育を行うとよい。また、アレルギー反応が起きた場合には、過敏反応の取扱いに精通した医療スタッフが、適切な医療設備の整った環境で治療を行うべきである。[薬物反応の取扱い（OV-C）を参照](#)。
- 再発治療として何らかの化学療法薬を投与する際には、臨床医は同剤の代謝（すなわち腎代謝、肝代謝）について熟知し、患者が投薬候補として適切である（例えば、十分な腎機能や肝機能が備わっている）と確信できてから投薬を行うべきである。
- 臨床医は毒性の管理と適切な減量方法について熟知しておくべきである。
- 治療のスケジュール、毒性、潜在的利益について、常に患者やその保護者と徹底的に討論すべきである。患者教育には、合併症の重症度を軽減し持続期間を短縮するための予防法や対策に関する議論も含めるべきである。

高齢（65 歳以上）または合併症のある患者：

- 高齢または合併症のある患者は、本 NCCN ガイドラインで推奨する多剤併用レジメンに耐えられない可能性がある。これらの患者の一部にはプラチナ製剤による単剤療法が適切となりうる。
 - ▶ 化学療法による毒性を予測するためのアルゴリズムが開発された。[NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#) を参照のこと。

NCCN 卵巣癌ガイドラインで採用している定義：

- 補助療法：癌手術の施行後に行う薬物、放射線、その他の方法による補助的治療で、再発リスクの低減または surgical cytoreduction 後の残存病変（肉眼的か顕微鏡的かは問わない）に対する主な治療を目的として実施される。
- 術前補助療法：癌手術に先立って行う薬物、放射線、その他の方法による治療のことで、手術の準備期間中に腫瘍量を低減することを目的として実施される。
- 再発治療：初回治療後の臨床評価、生化学検査または画像検査で再発所見が認められた場合に、再発した癌に対する治療、症状の管理、生存期間の延長、生活の質の向上などを目的として実施される治療のこと。

[続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

全身療法の原則 (3 of 8)

初回治療における全身療法のレジメン^a

上皮性卵巣癌 (LCOH を含む) / 卵管癌 / 原発性腹膜癌

II~IV 期

● IP/IV 投与のレジメン (optimal な debulking を受けた II~III 期患者)

- ▶ 1 日目にパクリタキセル 135mg/m² を 3 または 24 時間^b かけて持続静注; 2 日目のパクリタキセル静注終了後にシスプラチン 75~100mg/m² を IP 投与; 8 日目にパクリタキセル 60mg/m² を IP 投与。以上を 3 週間毎に 6 サイクル繰り返す。(カテゴリ-1)

● IV 投与のレジメン

- ▶ 1 日目にパクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて静注後、カルボプラチン^c を AUC 5~6 となる用量で 1 時間かけて静注。以上を 3 週間毎に 6 サイクル繰り返す。(カテゴリ-1)
- ▶ 1、8、15 日目 (dose-dense) にパクリタキセル 80mg/m² を 1 時間かけて静注するとともに、1 日目のパクリタキセル投与後にカルボプラチン^c を AUC 5~6 となる用量で 1 時間かけて静注。以上を 3 週間毎に 6 サイクル繰り返す。(カテゴリ-1)
- ▶ パクリタキセル 60mg/m² を 1 時間かけて静注後、カルボプラチンを AUC 2 となる用量で 30 分かけて静注。以上を 1 週間毎に 18 週間繰り返す^d。(カテゴリ-1)
- ▶ 1 日目にドセタキセル 60~75mg/m² を 1 時間かけて静注後、カルボプラチン^c を AUC 5~6 となる用量で 1 時間かけて静注。以上を 3 週間毎に 6 サイクル繰り返す。(カテゴリ-1)
- ▶ カルボプラチン AUC 5+リポソーム化ドキシソルビシン 30 mg/m² 4 週間毎 6 サイクル
- ▶ ICON-7 および GOG-218 試験に準じたベバシズマブを含むレジメン:
1 日目にパクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて静注後、カルボプラチン^c を AUC 5~6 となる用量で 1 時間かけて静注、ならびにベバシズマブ 7.5mg/kg を 30~90 分かけて静注。以上を 3 週間毎に 5~6 サイクル繰り返す。ベバシズマブは最大 12 サイクルまで継続する。(カテゴリ-2B) または
1 日目にパクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて静注後、カルボプラチン^c を AUC 6 となる用量で 1 時間かけて静注。以上を 3 週間毎に 6 サイクル繰り返す。さらに第 2 サイクルからは、1 日目にベバシズマブ 15mg/kg を 30~90 分かけて静注し、これを 3 週間毎に最大 22 サイクルまで行う。(カテゴリ-2B)

術前補助療法

- 上記の IV 投与レジメンは、いずれも IDS 前の術前補助療法として使用できる。
- ベバシズマブを含むレジメンは、術後の回復を妨げる可能性があるため、IDS 前には注意して使用すべきである。
- 術前補助療法および IDS の施行後には、上記レジメン (IV または IP/IV) のいずれも補助療法の選択肢として考慮できる。
- 術前補助療法および IDS 施行後における IP 化学療法レジメンの使用に関するデータは限られている。IDS 施行後の IP レジメンの選択肢としては他に次のものがある: 1 日目にパクリタキセル 135mg/m² を 3 時間かけて IV 投与、1 日目にカルボプラチン AUC 6 を IP 投与、8 日目にパクリタキセル 60 mg/m² を IP 投与^e。
- IDS 施行後の補助療法 3 サイクル以上を含めて、少なくとも 6 サイクルの投与が推奨される。

^a 参考文献については[考察](#)を参照。^b 公表されているランダム化試験のレジメンでは、パクリタキセルの静脈内投与は 24 時間の持続静注が採用されている。^c カルボプラチンの投与量は、血清クレアチニン濃度の測定方法の違いに応じて調整を考慮してもよい。[カルボプラチンの投与量に関する FDA の声明](#)を参照。^d このレジメンは高齢または一般全身状態 (PS) 不良の患者に考慮してもよい。^e Mackay H, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) phase II study of intraperitoneal (IP) versus intravenous (IV) chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer (EOC) [abstract]. J Clin Oncol 2016;34: Abstract LBA5503.

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[続く](#)

全身療法の原則 (4 of 8)

初回治療における全身療法のレジメン^a

まれな組織型の卵巣腫瘍 (LCOH)

癌肉腫 (MMMT)

- ▶ IP/IV 投与および IV 投与のレジメン ([OV-B, 3 of 8 の II~IV 期の選択肢を参照](#))
- ▶ カルボプラチン/イホスファミド
- ▶ シスプラチン/イホスファミド
- ▶ パクリタキセル/イホスファミド (カテゴリー2B)

明細胞癌

- ▶ IP/IV 投与および IV 投与のレジメン ([OV-B, 3 of 8 の II~IV 期の選択肢を参照](#))

粘液性腫瘍

- ▶ IP/IV 投与および IV 投与のレジメン ([OV-B, 3 of 8 の II~IV 期の選択肢を参照](#))
- ▶ 5-FU/ロイコボリン/オキサリプラチン
- ▶ カペシタビン/オキサリプラチン

境界悪性上皮性腫瘍および低異型度 (grade 1) 漿液性/類内膜腫瘍

- ▶ IP/IV 投与および IV 投与のレジメン ([OV-B, 3 of 8 の II~IV 期の選択肢を参照](#))
- ▶ ホルモン療法 (アロマターゼ阻害薬 [アナストロゾール、レトロゾール]、酢酸リュープロレリン、タモキシフェン) (カテゴリー2B)

悪性胚細胞腫瘍^a

- BEP 療法 (ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン)^f
 - ▶ ブレオマイシンを週 30 単位
 - ▶ エトポシド 100mg/m²/日を 1~5 日目に連日、シスプラチン 20mg/m²/日を 1~5 日目に連日
 - ▶ 21 日毎に低リスク患者では 3 サイクル (カテゴリー2B)、高リスク患者では 4 サイクル繰り返す。
- エトポシド/カルボプラチン^a
 - ▶ IB~III 期の未分化胚細胞腫を切除した患者で毒性を最小限に抑えることが極めて重要である場合は、3 サイクルのエトポシド/カルボプラチンを選択することができる。
 - ▶ 1 日目にカルボプラチン 400mg/m²、1、2、3 日目にエトポシド 120mg/m²を投与、これらを 4 週間毎に 3 サイクル繰り返す。

悪性性索間質性腫瘍

- BEP 療法 (カテゴリー2B)^f
- パクリタキセル/カルボプラチン (カテゴリー2B)

^a 参考文献については[考察](#)を参照。^f ブレオマイシンを考慮する場合は肺機能検査を推奨する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

全身療法の原則 (5 of 8)

上皮性卵巣癌 (LCOH^gを含む) / 卵管癌/原発性腹膜癌に対する容認される再発治療^h

	細胞傷害性薬剤（アルファベット順）*		分子標的療法*
望ましい薬剤	<u>プラチナ製剤感受性の患者</u> ^{i,j} カルボプラチン ¹ カルボプラチン/ドセタキセル ^{2,3} カルボプラチン/ゲムシタビン ¹ カルボプラチン/ゲムシタビン/ペバシズマブ ^{k,l,m,4} カルボプラチン/リポソーム化ドキソルビシン ⁵ （カテゴリー1） カルボプラチン/アルブミン結合パクリタキセル（タキサン系薬剤に対する過敏反応が確認された患者） カルボプラチン/パクリタキセル（カテゴリー1） ⁶ カルボプラチン/パクリタキセル（weekly） ⁷ シスプラチン ⁶ シスプラチン/ゲムシタビン ⁸ <u>粘液性癌のみに対する追加の選択肢：</u> 5-FU/ロイコボリン/オキサリプラチン±ペバシズマブ（ペバシズマブはカテゴリー2B） ^{k,l} カペシタビン+オキサリプラチン	<u>プラチナ製剤抵抗性の患者</u> ドセタキセル ⁹ 経口エトポシド ¹⁰ ゲムシタビン ^{11,12} リポソーム化ドキソルビシン ^{11,12} リポソーム化ドキソルビシン/ペバシズマブ ^{k,l,13} パクリタキセル（weekly） ¹⁴ ±パゾパニブ ¹⁵ パクリタキセル（weekly）/ペバシズマブ ^{k,l,13} ノグテカン ^{16,17} ノグテカン/ペバシズマブ ^{k,l,13}	<u>単剤</u> ペバシズマブ ^{k,l,18,19} オラパリブ ^{n,20,21} Rucaparib ^{o,24} （プラチナ製剤抵抗性）

*注: LCOHについては、特に明示がない限り、いずれのレジメンもカテゴリー2Aである。

有効である可能性があるその他の薬剤は OV-B (6 of 8) に掲載

^g 境界悪性上皮性卵巣腫瘍 (LMP) の治療における化学療法の有益性は証明されていない。

^h 連続する2つの連続するレジメンで進行がみられ、なおかつ臨床的な有益性の証拠が認められない患者では、追加治療が有益となる可能性は低い (Griffiths RW, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65.)。臨床試験への参加、支持療法、追加治療のいずれを選択するかは、十分に個別化して判断すべきである。

ⁱ 基本的に当委員会は、ランダム化試験のデータに基づき、プラチナ製剤感受性の再発例にプラチナ製剤を含む多剤併用レジメンを推奨しており、特に初回再発では強く推奨される。

^j プラチナ製剤感受性の再発例では、プラチナ製剤を含む多剤併用療法を考慮すべきである。

^k ペバシズマブによる治療歴がある患者の再発時の治療においては、ペバシズマブの有効性を示したデータは限られている。

^l 消化管穿孔の高リスク患者では禁忌である。

^m 化学療法で奏効が得られた場合は、進行または許容できない毒性が生じるまで維持療法としてペバシズマブを継続することができる。

ⁿ 3ライン以上の化学療法を受け、かつBRCAの病的な生殖細胞系列変異 (FDAに承認された検査またはCLIA認定施設で実施された他の有効な検査を用いて発見されたもの) を有する患者が対象。

^o 2ライン以上の化学療法を受け、かつBRCAの病的な生殖細胞系列変異 (FDAに承認された検査またはCLIA認定施設で実施された他の有効な検査を用いて発見されたもの) を有する患者が対象。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

全身療法の原則 (6 of 8)

上皮性卵巣癌 (LCOH^gを含む) / 卵管癌/原発性腹膜癌に対する容認される再発治療^h

	細胞傷害性薬剤 (アルファベット順) [~]	ホルモン療法 [~]	分子標的療法 [~]	放射線療法 [~]
有効である可能性があるその他の薬剤	単剤療法^{p,22} altretamine カペシタビン シクロホスファミド ドキシルビシン イホスファミド イリノテカン メルファラン オキサリプラチン パクリタキセル アルブミン結合パクリタキセル ペメトレキセド ビノレルビン 併用療法 カルボプラチン/パクリタキセル/ペバシズマブ^{i,k,l,m} (プラチナ製剤感受性の患者)	アロマターゼ阻害薬 酢酸リユープロレリン megestrol acetate タモキシフェン	パゾパニブ (カテゴリー2B)²³ Rucaparib^{o,24} (プラチナ製剤感受性)	緩和目的での 局所放射線療法

*注: LCOH については、特に明示がない限り、いずれのレジメンもカテゴリー2A である。

続く

^g 境界悪性上皮性卵巣腫瘍 (LMP) の治療における化学療法の有益性は証明されていない。

^h 連続する2つの連続するレジメンで進行がみられ、なおかつ臨床的な有益性の証拠が認められない患者では、追加治療が有益となる可能性は低い (Griffiths RW, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65.). 臨床試験への参加、支持療法、追加治療のいずれを選択するかは、十分に個別化して判断すべきである。

ⁱ 基本的に当委員会は、ランダム化試験のデータに基づき、プラチナ製剤感受性の再発例にプラチナ製剤を含む多剤併用レジメンを推奨しており、特に初回再発では強く推奨される。

^k ペバシズマブによる治療歴がある患者の再発時の治療においては、ペバシズマブの有効性を示したデータは限られている。

^l 消化管穿孔の高リスク患者では禁忌である。

^m 化学療法で奏効が得られた場合は、進行または許容できない毒性が生じるまで維持療法としてペバシズマブを継続することができる。

^o 2ライン以上の化学療法を受け、かつBRCAの病的な生殖細胞系列変異 (FDAに承認された検査またはCLIA認定施設で実施された他の有効な検査を用いて発見されたもの) を有する患者が対象。

^p これらの薬剤の多くは、最新の化学療法レジメンによる治療を受けた患者では検証されていない。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

全身療法の原則 (7 of 8)

悪性胚細胞腫瘍/性索間質性腫瘍に対する容認される再発治療

	細胞傷害性薬剤 (アルファベット順)	ホルモン療法	分子標的療法	放射線療法
悪性胚細胞腫瘍 ^q	根治的治療: 大量化学療法^q TIP療法 (パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチン) 緩和療法のみ: シスプラチン/エトポシド ドセタキセル ドセタキセル/カルボプラチン パクリタキセル パクリタキセル/イホスファミド パクリタキセル/カルボプラチン パクリタキセル/ゲムシタビン VIP療法 (エトポシド、イホスファミド、シスプラチン) VeIP療法 (ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン) VAC療法 (ビンクリスチン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド) TIP療法 支持療法のみ (NCCN Supportive Care Guidelinesを参照)			緩和目的の 局所放射線療法
悪性性索間質性腫瘍 ^r	ドセタキセル パクリタキセル パクリタキセル/イホスファミド パクリタキセル/カルボプラチン VAC療法 支持療法のみ (NCCN Supportive Care Guidelines を参照)	アロマターゼ阻害薬 (アナストロゾール、レトロゾール) 酢酸リュープロレリン (顆粒膜細胞腫に対して) タモキシフェン	ベバシズマブ (単剤)	緩和目的の 局所放射線療法

^q 大量化学療法のレジメンは施設によって異なる。一部の患者では、造血幹細胞移植で根治を達成できる可能性がある。根治の可能性がある胚細胞腫瘍の再発患者は、造血幹細胞移植に関するコンサルテーションと根治的治療を目的として三次医療施設に紹介すべきである。

^r [WHO 組織分類 \(OV-D\)](#) を参照。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

全身療法の原則 (8 of 8)

容認される再発治療に関する参考文献

- ¹ Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol 2006;24:4699-4707.
- ² Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. Gynecol Oncol 2007;104:612-616.
- ³ Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. Gynecol Oncol 2007;105:358-364.
- ⁴ Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. 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;30:2039-2045.
- ⁵ Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010;28:3323-3329.
- ⁶ Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003;361:2099-2106.
- ⁷ Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1331-1338.
- ⁸ Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2005;15:18-22.
- ⁹ Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2003;88:130-135.
- ¹⁰ Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1998;16:405-410.
- ¹¹ Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2007;25:2811-2818.
- ¹² Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2008;26:890-896.
- ¹³ Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014;32(13):1302-1308.
- ¹⁴ Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006;101:436-440.
- ¹⁵ Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16:561-568.
- ¹⁶ Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004;95:1-8.
- ¹⁷ Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2011;29:242-248.
- ¹⁸ Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007;25:5165-5171.
- ¹⁹ Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J Clin Oncol 2007;25:5180-5186.
- ²⁰ Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. J Clin Oncol 2015;33:244-250.
- ²¹ National Institutes of Health. Olaparib package insert.: Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5e31a6a9-864f-4aba-8085-37ee1ddcd499>. Accessed January 17, 2017.
- ²² See Discussion for references.
- ²³ Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A Phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2010;119:32-37.
- ²⁴ Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:75-87.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

薬物反応の取扱い (1 of 7)

概要

- 事実上、腫瘍医学で用いられるすべての薬剤には投与中に有害な薬物反応を引き起こす力が潜在しており、この反応は infusion reaction またはアレルギー反応のいずれかに分類できる¹。
 - ▶ Infusion reaction は比較的軽度の症状を特徴とすることが多い（例えば、顔面紅潮、皮疹）。
 - ▶ 過敏性（アレルギー）反応は、より重い症状に特徴づけられることが多い（例えば、息切れ、全身性の蕁麻疹・掻痒感、血圧変動）。
- 発生する有害な薬物反応の大半は軽度の反応であるが、より重度の反応が起こることもある^{2,3}。
 - ▶ アナフィラキシーは、プラチナ製剤やタキサン系薬剤（ならびに頻度は低いが他の薬剤）に付随することがあるまれな重度のアレルギー反応で、心血管系を虚脱させて生命を脅かす恐れがある⁴⁻⁶。
 - ▶ 薬物反応は、投与中または投与終了後（さらには投与数日後）のいずれでも起こりうる。
- 婦人科腫瘍の治療では、有害反応を起こしやすい薬剤としてカルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、リポソーム化ドキシソルビン、オキサリプラチン、パクリタキセルなどが挙げられる¹。
 - ▶ タキサン系薬剤（ドセタキセル、パクリタキセル）および生物製剤の使用に伴う有害反応は、パクリタキセルに含まれる Cremophor が原因とされることの多い注入関連の反応であることが多く、治療開始から数サイクルの間に起こりやすい（ただし、過去に投与されたサイクル数にかかわらず、投与時には常に発生の可能性がある）。
 - ▶ プラチナ製剤（カルボプラチン、シスプラチン）の使用に伴う有害反応は、真のアレルギーであり、同じ薬物が再投与された後に発生する傾向があり、また頻度は低いものの、初回化学療法完了時（すなわち、計画された6回の治療のうちの6サイクル目）にも起こりやすい³。
- 薬物反応に対する備え
 - ▶ 患者およびその家族には、薬物反応が起こる可能性とその徴候および症状について説明しておくべきである。患者には薬物反応の徴候や症状はすべて報告するように、特に帰宅後（遅発性の皮疹が対象）もそうするように伝えておく。
 - ▶ 医師および看護スタッフは、患者に薬剤を投与する度に、薬物反応の可能性に備える。重度の薬物反応が出現した場合に迅速に対応できるように、対応規定を作成しておくべきであり、また生命を脅かす薬物反応に備えて、治療区域に適切な医療器具を整備しておくべきである⁵。
 - ▶ 何らかの化学療法薬による治療中または治療直後に低血圧（収縮期血圧 90mmHg 未満）のみまたは低血圧とアレルギー/過敏反応の他の症状が出現した患者には、エピネフリン（1mg/mL 溶液 0.3mL の筋注/EpiPen）を投与すべきである。急性心肺停止を来した場合は、標準的な蘇生手順（ACLS）に従うべきである。
- 脱感作とは、患者の体がアレルゲンに反応しにくくなるようにする処置のことであり、薬物反応の既往がある患者に対する選択肢として考慮できる^{1,7-9}。
- 生命を脅かす極めて重度のアレルギー反応を過去に起こしたことがある患者には、アレルギー専門医や脱感作療法の経験を有する専門医の指導を受けない限り、当該薬剤の再投与は行うべきでない。

参考文献は OV-C 3 of 7 に掲載

OV-C 2 of 7 に続く

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

薬物反応の取扱い (2 of 7)

Infusion reaction

- 症状には、顔面紅潮、皮疹、発熱、胸部絞扼感、軽度の血圧変化、背部痛、悪寒などがある。
- 症状は通常、注入速度を落とすことによって軽快し、投与を中止すると速やかに消失する。しかし、カルボプラチン、シスプラチン、またはオキサリプラチンに対して軽度の infusion reaction を起こしたことがある患者では、プラチナ製剤を緩徐に注入してもさらに重篤な infusion reaction が生じる恐れがある。したがって、アレルギー専門医への相談を考慮する¹⁰。
- パクリタキセルで頻繁に生じる（患者の27%）。しかし、軽度の infusion reaction はリポソーム化ドキシソルビシンでも起こりうる¹⁰。
- タキサン系薬剤に対して infusion reaction を起こしたことがある場合の対応：
 - ▶ 軽度の infusion reaction（例えば、顔面紅潮、皮疹、悪寒）については、以下に該当する場合にはタキサン系薬剤を再投与してもよい：
 - 1) 患者、医師、看護スタッフの全員がこの計画に不安を感じていない。
 - 2) 患者に適切に説明がなされている。
 - 3) 診療区域で緊急設備が利用できる。
 - ▶ 一般に、タキサン系薬剤の注入は大幅に速度を落として再開し、投与速度は主治医の判断で少しずつ速めてもよい^{7,11}。この緩徐な投与は脱感作とは異なることに留意する。
 - ▶ 多くの施設では、患者が過去に infusion reaction を起こしたことがある場合、当該薬剤を再投与する方法を規定する看護方針を定めている。

アレルギー反応（真の薬物アレルギー）

- 症状には、皮疹、浮腫、息切れ（気管支攣縮）、失神または失神前状態、胸痛、頻脈、蕁麻疹・掻痒感、血圧変化、悪心、嘔吐、悪寒、腸管機能の変化、ときに死の切迫感（impending doom）などがある。
- 症状は、投与をやめたり、治療的介入後も持続することがある。
- カルボプラチン（患者の16%）、シスプラチン、オキサリプラチンなどのプラチナ製剤に随伴することが多い¹¹。プラチナ製剤で軽度の反応が起こることがある¹¹。
- 過敏性（アレルギー）反応を起こすリスクの高い患者：
 - ▶ 初回投与およびそれに続く投与の際に当該薬剤を複数サイクル投与し、しばらく休薬した後で再投与する場合。
 - ▶ 薬剤を、経口投与や腹腔内投与ではなく静脈内投与する場合。
 - ▶ 他の薬剤にアレルギーがある場合。
 - ▶ アレルギー反応の既往がある場合。
- アレルギー反応の既往がある場合には、以下のように対応する：
 - ▶ プラチナ製剤でアレルギー反応（例えば、カルボプラチン過敏反応）を起こしたことがある患者に対して、アレルギー専門医（あるいは習熟した内科腫瘍専門医や婦人科腫瘍専門医）への相談、および皮膚テストを考慮する¹¹⁻¹³。
 - ▶ 軽度の反応を起こしたことがある患者では、プラチナ製剤を緩徐に注入したとしても、より重度の反応が生じる恐れがある¹¹。
 - ▶ 生命を脅かす極めて重度のアレルギー反応（すなわちアナフィラキシー）が生じた場合は、アレルギー専門医や脱感作療法の経験を有する専門医の指導を受けない限り、当該薬剤の再投与は行うべきでない。
 - ▶ より重度のアレルギー反応（血圧変化、呼吸困難、頻脈、広範な蕁麻疹、低酸素症など）が生じた場合には、主治医は再投与を試みる前にアレルギー専門医または脱感作療法の経験を有する専門医に相談すべきである。
 - ▶ 再投与が必要な場合には、たとえ症状が消失している場合でも、脱感作を行ってから化学療法を再開する。薬物アレルギー反応の既往がある場合は、投与のたびに脱感作を行わなければならない⁷⁻⁹。

参考文献は OV-C 3 of 7 に掲載

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

薬物反応の取扱い (3 of 7)

参考文献

- ¹Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.
- ²Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. Gynecol Oncol 2002;84:378-382.
- ³Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. J Clin Oncol 1999;17:1141-1145.
- ⁴Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. Int J Emerg Med 2009;2:3-5.
- ⁵Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:177-191.
- ⁶Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Ann Emerg Med 2006;47:373-380.
- ⁷Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. Gynecol Oncol 2005;99:393-397.
- ⁸Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: A 6-hour 12 step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. Gynecol Oncol 2004;95:370-376.
- ⁹Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions. J Cancer Research Clin Oncol 2004;130:25-28.
- ¹⁰Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. Cancer Invest 2001;19:424-436.
- ¹¹Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist 2007;12:601-609.
- ¹²Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. J Clin Oncol 2003;21:4611-4614.
- ¹³Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: A skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. J Clin Oncol 2001;19:3126-3129.

[OV-C 4 of 7 のプラチナ製剤に対する薬物反応を参照](#)

[OV-C 6 of 7 のタキサン系、リポソーム化ドキソルビシン、または生物製剤に対する薬物反応を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

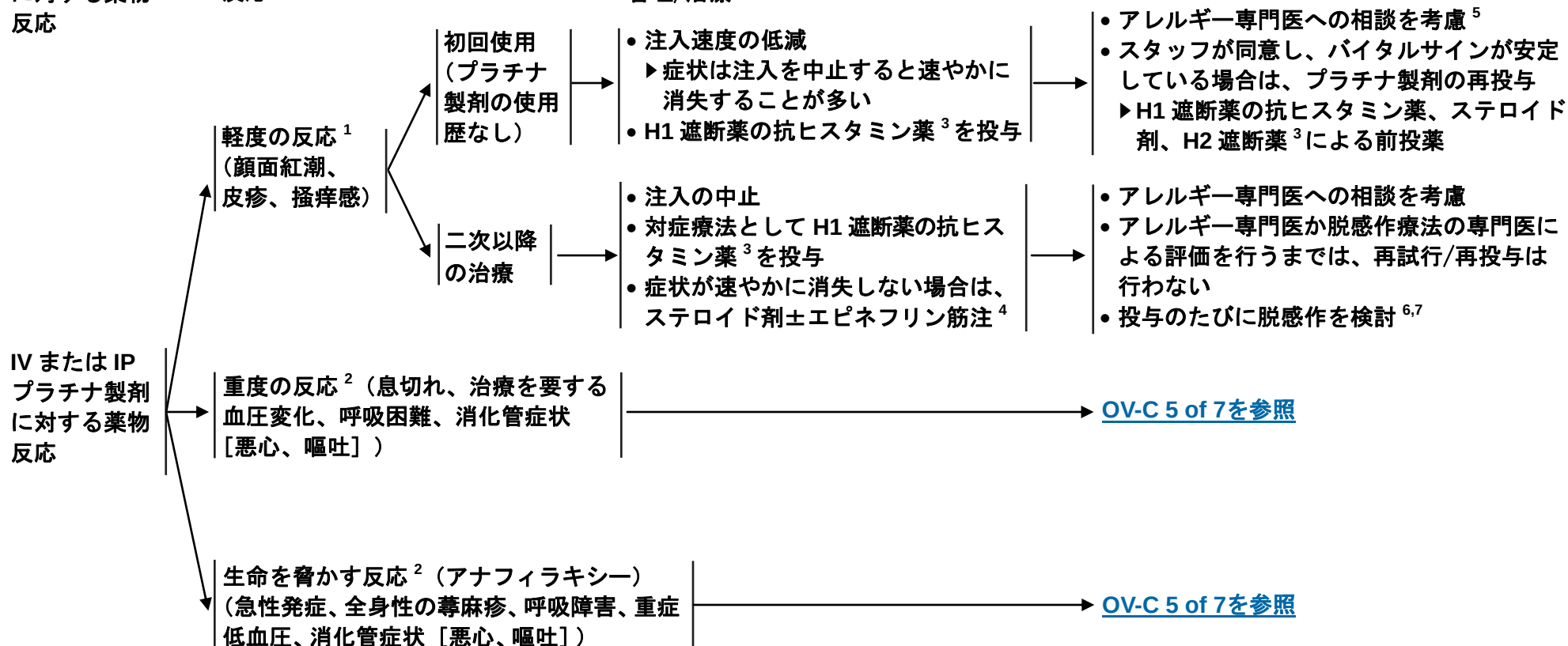
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

プラチナ製剤
に対する薬物
反応

反応

薬物反応の取扱い (4 of 7)

管理/治療³



OV-C 6 of 7 のタキサン系、リポソーム化ドキソルビシン、
または生物製剤に対する薬物反応を参照

¹ 軽度の反応の大半は infusion reaction であり、タキサン系薬剤（ドセタキセル、パクリタキセル）の方が発生頻度が高いが、プラチナ製剤（カルボプラチン、シスプラチン）でも生じうる。

² 重度の反応の大半はアレルギー反応であり、プラチナ製剤の方が発生頻度が高い。

³ H1 遮断薬の抗ヒスタミン薬（例えば、ジフェンヒドラミンやヒドロキシジン）；H2 遮断薬（例えば、シメチジン、ファモチジン）；ステロイド剤（例えば、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン）。

⁴ 急性心肺停止を来した場合は、標準的な蘇生手順（ACLS）に従うべきである。

⁵ 軽度の反応は再投与によって重度の反応に進行する可能性がある。アレルギ―専門医に相談すると、皮膚テスト、感作の評価、更なる重度の反応のリスクの評価などが行われる。

⁶ 脱感作療法の専門知識を有する学術研究施設への紹介が望ましい。

⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008; 122:574-580.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

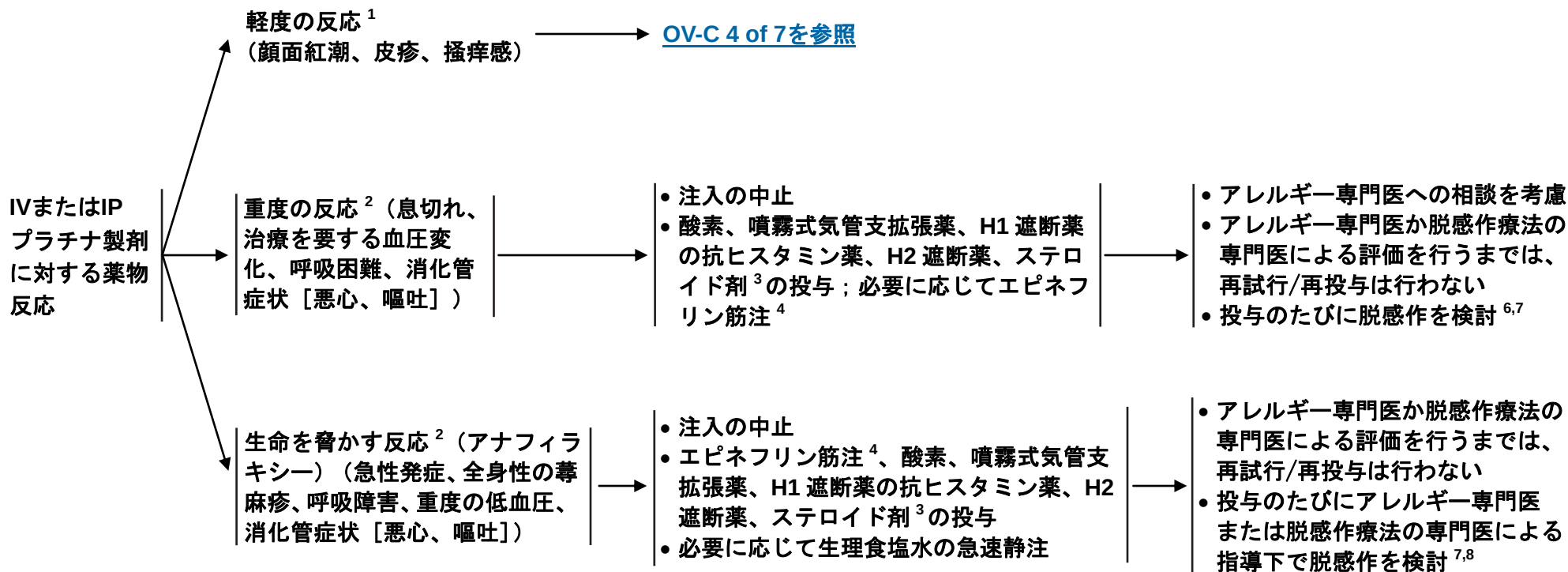
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

薬物反応の取扱い (5 of 7)

プラチナ製剤
に対する薬物
反応

反応

管理/治療³



[OV-C 6 of 7のタキサン系、リポソーム化ドキソルビシン、
または生物製剤に対する薬物反応を参照](#)

¹ 軽度の反応の大半は infusion reaction であり、タキサン系薬剤（ドセタキセル、パクリタキセル）の方が発生頻度が高いが、プラチナ製剤（カルボプラチン、シスプラチン）でも生じうる。

² 重度の反応の大半はアレルギー反応であり、プラチナ製剤の方が発生頻度が高い。

³ H1 遮断薬の抗ヒスタミン薬（例えば、ジフェンヒドラミンやヒドロキシジン）；H2 遮断薬（例えば、シメチジン、ファモチジン）；ステロイド剤（例えば、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン）。

⁴ 急性心肺停止を来した場合は、標準的な蘇生手順（ACLS）に従うべきである。

⁶ 脱感作療法の専門知識を有する学術研究施設への紹介が望ましい。

⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008; 122:574-580.

⁸ タキサン系およびプラチナ製剤のどちらについても、生命を脅かす反応が発生した患者で当該製剤がなお第一選択薬として考慮される場合は、評価を行ってから学術研究施設に紹介することが望ましい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

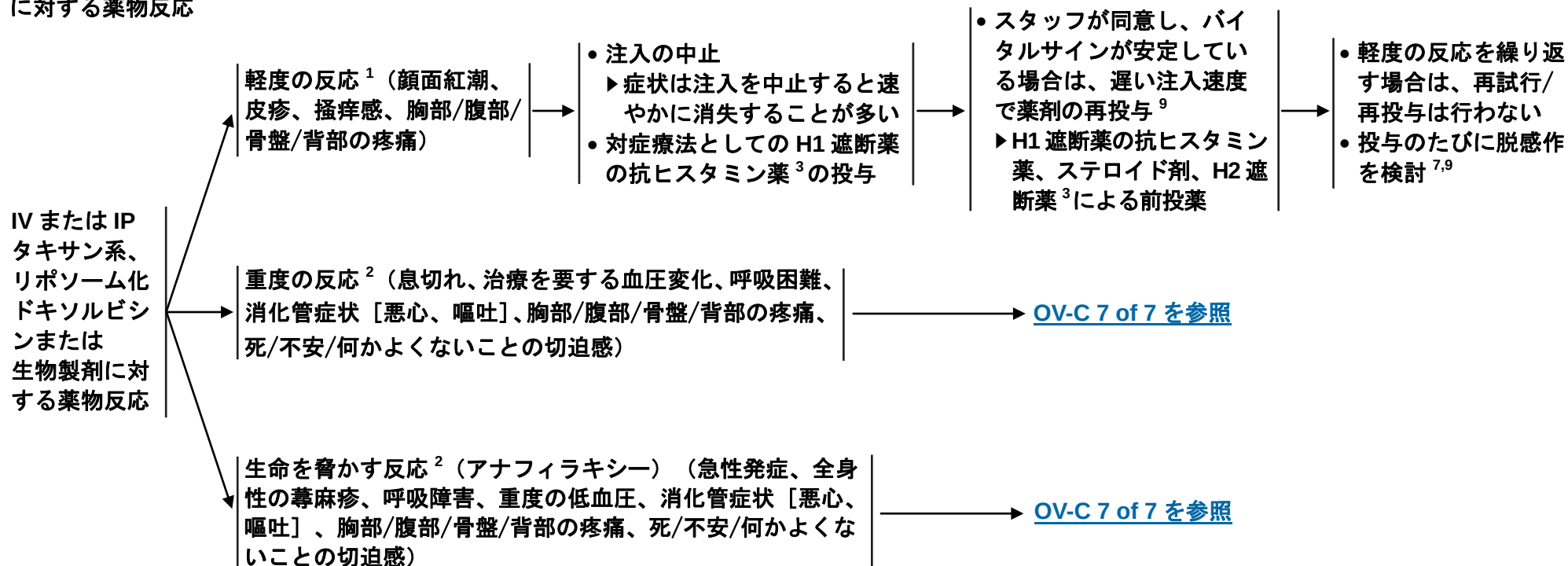
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

薬物反応の取扱い (6 of 7)

タキサン系、リポ
ソーム化ドキソル
ビン、生物製剤
に対する薬物反応

反応

管理/治療³



[OV-C 4 of 7 のプラチナ製剤に対する薬物反応を参照](#)

¹ 軽度の反応の大半は infusion reaction であり、タキサン系薬剤 (ドセタキセル、パクリタキセル) の方が発生頻度が高いが、プラチナ製剤 (カルボプラチン、シスプラチン) でも生じうる。

² 重度の反応の大半はアレルギー反応であり、プラチナ製剤の方が発生頻度が高い。

³ H1 遮断薬の抗ヒスタミン薬 (例えば、ジフェンヒドラミンやヒドロキシジン) ; H2 遮断薬 (例えば、シメチジン、ファモチジン) ; ステロイド剤 (例えば、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン) 。

⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008; 122:574-580.

⁹ ドセタキセルへの切り替えを考慮する。ただし、タキサン系薬剤への切り替えを支持するデータは存在しない。交差反応の発生が報告されており、生命を脅かす反応も報告されている。パクリタキセルに対する反応の一部は希釈剤が原因である可能性がある。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

薬物反応の取扱い (7 of 7)

タキサン系、リポ
ソーム化ドキソル
ビン、生物製剤
に対する薬物反応

反応

管理/治療³

IV または IP
タキサン系、
リポソーム化
ドキソルビン、または
生物製剤に対
する薬物反応

軽度の反応¹ (顔面紅潮、
皮疹、掻痒感、胸部/腹部/
骨盤/背部の疼痛)

→ [OV-C 6 of 7を参照](#)

重度の反応² (息切れ、治療を要
する血圧変化、呼吸困難、消化管
症状 [悪心、嘔吐]、胸部/腹部/
骨盤/背部の疼痛、死/不安/何か
よくないことの切迫感)

• 注入の中止
• 酸素、噴霧式気管支拡張薬、H1
遮断薬の抗ヒスタミン薬、H2 遮
断薬、ステロイド剤³の投与；
必要に応じてエピネフリン筋注⁴

• アレルギー専門医か脱感作療法の専門
医による評価を行うまでは、再試行/
再投与は行わない
• 投与のたびに脱感作を検討^{6,7}

生命を脅かす反応² (アナフィラ
キシー) (急性発症、全身性の蕁
麻疹、呼吸障害、重度の低血圧、
消化管症状 [悪心、嘔吐]、胸部/
腹部/骨盤/背部の疼痛、死/不安/
何かよくないことの切迫感)

• 注入の中止
• エピネフリン筋注⁴、酸素、噴霧
式気管支拡張薬、H1 遮断薬の抗
ヒスタミン薬、H2 遮断薬、ステ
ロイド剤³の投与

• アレルギー専門医か脱感作療法の専門医
による評価を行うまでは、再試行/再投
与は行わない
• 生命を脅かす反応が急激に生じることが
あるため^{7,8}、投与のたびにアレルギー
専門医か脱感作療法の専門医の指導下で
脱感作療法を行うべきである

[OV-C 4 of 7のプラチナ製剤に対する薬物反応を参照](#)

¹ 軽度の反応の大半は infusion reaction であり、タキサン系薬剤 (ドセタキセル、パクリタキセル) の方が発生頻度が高いが、プラチナ製剤 (カルボプラチン、シスプラチン) でも生じうる。

² 重度の反応の大半はアレルギー反応であり、プラチナ製剤の方が発生頻度が高い。

³ H1 遮断薬の抗ヒスタミン薬 (例えば、ジフェンヒドラミンやヒドロキシジン)；H2 遮断薬 (例えば、シメチジン、ファモチジン)；ステロイド剤 (例えば、メチルプレドニゾン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン)。

⁴ 急性心臓呼吸停止を来した場合は、標準的な蘇生手順 (ACLS) に従うべきである。

⁶ 脱感作療法の専門知識を有する学術研究施設への紹介が望ましい。

⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008; 122:574-580.

⁸ タキサン系およびプラチナ製剤のどちらについても、生命を脅かす反応が発生した患者で当該製剤がなお第一選択薬として考慮される場合は、評価を行ってから学術研究施設に紹介することが望ましい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

WHO組織分類 (1 of 2)^{1,2}

漿液性腫瘍 - 漿液性嚢胞腺腫 - 漿液性腺線維腫 - 漿液性表在性乳頭腫 - 境界悪性粘液性腫瘍/非定型増殖性漿液性腫瘍 - 境界悪性粘液性腫瘍の微小乳頭型/非浸潤性低異型度漿液性癌 - 低異型度漿液性 - 高異型度漿液性	良性 良性 良性 境界悪性 上皮内癌/ grade III上皮内腫瘍 悪性 悪性
粘液性腫瘍 - 粘液性嚢胞腺腫 - 粘液性腺線維腫 - 境界悪性粘液性腫瘍/非定型増殖性粘液性腫瘍 - 粘液性癌	良性 良性 境界悪性 悪性
類内膜腫瘍 - 子宮内膜症性嚢胞 - 子宮内膜症性嚢胞腺腫 - 子宮内膜症性腺線維腫 - 境界悪性類内膜腫瘍/非定型増殖性類内膜腫瘍 - 類内膜癌	良性 良性 良性 境界悪性 悪性
明細胞腫瘍 - 明細胞嚢胞腺腫 - 明細胞腺線維腫 - 境界悪性明細胞腫瘍/非定型増殖性明細胞腫瘍 - 明細胞癌	良性 良性 境界悪性 悪性

ブレンナー腫瘍 - ブレンナー腫瘍 - 境界悪性ブレンナー腫瘍/非定型増殖性ブレンナー腫瘍 - 悪性ブレンナー腫瘍	良性 境界悪性 悪性
漿粘液性腫瘍 - 漿粘液性嚢胞腺腫 - 漿粘液性腺線維腫 - 境界悪性漿粘液性腫瘍/非定型増殖性漿粘液性腫瘍 - 漿粘液性癌	良性 良性 境界悪性 悪性
未分化癌	悪性
間葉系腫瘍 - 低異型度類内膜間質肉腫 - 高異型度類内膜間質肉腫	悪性 悪性
上皮性・間葉系混合性腫瘍 - 腺肉腫 - 癌肉腫	悪性 悪性

[次ページに続く](#)

¹ 許可を得て以下を転載：Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. IARC, Lyon, 2014.

² 境界悪性＝詳細不明、境界悪性または挙動不詳

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ－2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

WHO組織分類 (2 of 2) ^{1,2}

性索間質性腫瘍： 純粋な間質性腫瘍 - 線維腫 - 富細胞性線維腫 - 莢膜細胞腫 - 硬化性腹膜炎を伴う黄体化莢膜細胞腫 - 線維肉腫 - 硬化性間質性腫瘍 - 印環細胞型間質性腫瘍 - 微小嚢胞性間質性腫瘍 - ライディッヒ細胞腫瘍 - ステロイド細胞腫瘍 - 悪性ステロイド細胞腫瘍	良性 境界悪性 良性 良性 悪性 良性 良性 良性 良性 悪性	胚細胞腫瘍 - 未分化胚細胞腫 (ディスジャーミノーマ) - 卵黄嚢腫瘍 - 胎児性癌 - 非妊娠性絨毛癌 - 成熟奇形腫 - 未熟奇形腫 - 混合性胚細胞腫瘍	悪性 悪性 悪性 悪性 悪性 悪性 悪性	種々の腫瘍 - 卵巣網の腺腫 - 卵巣網の腺癌 - ウォルフ管腫瘍 - 小細胞癌、高カルシウム血症型 - 小細胞癌、肺型 - ウィルムス腫瘍 - 傍神経節腫 - 充実性偽乳頭状腫瘍	良性 悪性 境界悪性 悪性 悪性 悪性 境界悪性 境界悪性
性索間質性腫瘍： 純粋な性索腫瘍 - 成人型顆粒膜細胞腫 - 若年型顆粒膜細胞腫 - セルトリ細胞腫瘍 - 輪状細管を伴う性索腫瘍	悪性 境界悪性 境界悪性 境界悪性	単胚葉性奇形腫と皮様嚢腫由来の体細胞型腫瘍 - 卵巣甲状腺腫、良性 - 卵巣甲状腺腫、悪性 - カルチノイド - 甲状腺腫性カルチノイド - 粘液性カルチノイド - 神経外胚葉性腫瘍 - 脂腺腫瘍 - 脂腺腺腫 - 脂腺癌 - その他のまれな単胚葉性奇形腫 - 癌腫 - 扁平上皮癌 - その他	良性 悪性 悪性 境界悪性 悪性 良性 悪性 悪性	中皮性腫瘍 - 腺腫様腫瘍 - 中皮腫	良性 悪性
混合性性索間質性腫瘍 - セルトリ-ライディッヒ細胞腫 ▶ 高分化型 ▶ 中分化型 ◇ 異所性要素を伴う ▶ 低分化型 ◇ 異所性要素を伴う ▶ 網状 ◇ 異所性要素を伴う - 性索間質性腫瘍、NOS	良性 境界悪性 境界悪性 悪性 悪性 境界悪性 境界悪性 境界悪性	胚細胞・性索間質性腫瘍 - 性腺芽腫、悪性胚細胞腫瘍を伴う性腺芽腫を含む - 分類不能の胚細胞・性索間質性混合腫瘍	境界悪性 境界悪性	軟部腫瘍 - 粘液腫 - その他	良性
				腫瘍様病変 - 卵胞嚢胞 - 黄体嚢胞 - 大きな孤立性黄体化卵胞嚢胞 - 黄体化過剰反応 (hyperreactio luteinalis) - 妊娠黄体腫 - 間質過形成 - 間質性莢膜細胞過形成 - 線維腫症 - 広範な浮腫 - ライディッヒ細胞過形成 - その他	
				リンパ系および骨髄系腫瘍 - リンパ腫 - 形質細胞腫 - 骨髄系腫瘍	悪性

¹ 許可を得て以下を転載：Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. IARC, Lyon, 2014.

² 境界悪性＝詳細不明、境界悪性または挙動不詳

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ－2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病期分類*

表 1

卵巣癌および原発性腹膜癌の American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM 病期分類および FIGO 病期分類 (第 7 版、2010 年)

原発腫瘍 (T)

TNM FIGO

TX		原発腫瘍の評価が不可能なもの
T0		原発腫瘍を認めないもの
T1	I 期	卵巣 (一側または両側) に限局するもの
T1a	IA 期	腫瘍が一側の卵巣に限局し、被膜破綻はなく、卵巣表面への浸潤の認められないもの。腹水や腹腔洗浄液に悪性細胞を認めない
T1b	IB 期	腫瘍が両側の卵巣に限局し、被膜破綻はなく、卵巣表面への浸潤の認められないもの。腹水や腹腔洗浄液に悪性細胞を認めない
T1c	IC 期	腫瘍は一側または両側の卵巣に限局するが、被膜破綻や卵巣表面への浸潤が認められるか、腹水または腹腔洗浄液に悪性細胞が認められるもの
T2	II 期	腫瘍が一側または両側の卵巣に存在し、骨盤内への進展を認めるもの
T2a	IIA 期	進展および/またはインプラントが、子宮および/または卵管に及ぶもの。腹水や腹腔洗浄液に悪性細胞を認めない
T2b	IIB 期	他の骨盤内臓器に進展および/またはインプラントが認められるもの。腹水や腹腔洗浄液に悪性細胞を認めない
T2c	IIC 期	骨盤内への進展および/またはインプラントが認められ (T2a または T2b)、腹水または腹腔内洗浄液に悪性細胞が認められるもの

TNM FIGO

T3	III 期	腫瘍が一側または両側の卵巣に存在し、さらに骨盤外に組織学的に確認された腹膜転移を認めるもの
T3a	IIIA 期	骨盤外に顕微鏡的腹膜転移を認めるもの (肉眼では腫瘍を認めない)
T3b	IIIB 期	骨盤外に最大径 2cm 以下の腹膜転移を肉眼的に認めるもの
T3c	IIIC 期	骨盤外に最大径 2cm を超える腹膜転移および/または所属リンパ節転移を認めるもの

所属リンパ節 (N)

NX		所属リンパ節の評価が不可能なもの
N0		所属リンパ節に転移を認めない
N1	IIIC 期	所属リンパ節に転移を認める

遠隔転移 (M)

M0		遠隔転移を認めない
M1	IV 期	遠隔転移を認める (腹膜転移を除く)

注：肝被膜転移は T3/III 期、肝実質転移は M1/IV 期とする。
胸水細胞診が陽性であれば M1/IV 期とする。

*FIGO 病期分類ガイドラインの更新版が利用できる。[FIGO ガイドライン \(ST-5\) を参照。](#)

[続く](#)

イリノイ州シカゴの American Joint Committee on Cancer (AJCC) の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science+Business Media LLC (SBM) 社発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 7 版 (2010 年) である。(全情報および病期分類表を裏づけるデータはwww.cancerstaging.netを参照。) 本資料の引用については、そのすべてに典拠として AJCC を表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCC の代理人である Springer SBM 社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

病期分類*

表1 (続き)

卵巣癌および原発性腹膜癌の American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM 病期分類および FIGO 病期分類 (第7版、2010年)

病期分類

I 期	T1	N0	M0
IA 期	T1a	N0	M0
IB 期	T1b	N0	M0
IC 期	T1c	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
IIA 期	T2a	N0	M0
IIB 期	T2b	N0	M0
IIC 期	T2c	N0	M0
III 期	T3	N0	M0
IIIA 期	T3a	N0	M0
IIIB 期	T3b	N0	M0
IIIC 期	T3c	N0	M0
	Any T	N1	M0
IV 期	Any T	Any N	M1

卵巣癌および原発性腹膜癌の病期分類システムは、悪性胚細胞腫瘍、悪性性索間質性腫瘍および癌肉腫（悪性ミューラー管混合腫瘍）にも用いられる。

注：組織学的分化度および病理組織型については、AJCC Staging Manual を参照。

*FIGO 病期分類ガイドラインの更新版が利用できる。[FIGO ガイドライン \(ST-5\) を参照。](#)

イリノイ州シカゴの American Joint Committee on Cancer (AJCC) の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science+Business Media LLC (SBM) 社発行の AJCC Cancer Staging Manual 第7版 (2010年) である。(全情報および病期分類表を裏づけるデータはwww.cancerstaging.netを参照。) 本資料の引用については、そのすべてに出典として AJCC を表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCC の代理人である Springer SBM 社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

病期分類*

表 2

卵管癌の American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM 病期分類および FIGO 病期分類 (第 7 版、2010 年)

原発腫瘍 (T)

TNM FIGO

TX		原発腫瘍の評価が不可能なもの
T0		原発腫瘍を認めないもの
Tis**		上皮内癌 (卵管粘膜に局限)
T1	I 期	卵管に局限するもの
T1a	IA 期	腫瘍が一侧の卵管に局限し、漿膜表面への浸潤はなく、腹水の認められないもの
T1b	IB 期	腫瘍が両側の卵管に局限し、漿膜表面への浸潤はなく、腹水の認められないもの
T1c	IC 期	腫瘍は一侧または両側の卵管に局限するが、卵管漿膜への進展または卵管漿膜を貫く進展が認められるか、腹水または腹腔洗浄液に悪性細胞が認められるもの
T2	II 期	腫瘍が一侧または両側の卵管に存在し、骨盤内への進展を認めるもの
T2a	IIA 期	進展および/または転移が、子宮および/または卵管に及ぶもの
T2b	IIB 期	他の骨盤内臓器に進展が認められるもの
T2c	IIC 期	骨盤内への進展が認められ、腹水または腹腔内洗浄液に悪性細胞が認められるもの

TNM FIGO

T3	III 期	腫瘍が一侧または両側の卵管に存在し、さらに骨盤外に腹膜インプラント (peritoneal implant) を認めるもの
T3a	IIIA 期	骨盤外に顕微鏡的腹膜転移を認めるもの
T3b	IIIB 期	骨盤外に最大径 2cm 以下の腹膜転移を肉眼的に認めるもの
T3c	IIIC 期	骨盤外に最大径 2cm を超える腹膜転移を認めるもの

所属リンパ節 (N)

NX		所属リンパ節の評価が不可能なもの
N0		所属リンパ節に転移を認めない
N1	IIIC 期	所属リンパ節に転移を認める

遠隔転移 (M)

M0		遠隔転移を認めない
M1	IV 期	遠隔転移を認める (腹膜転移を除く)

**注: FIGO の分類には 0 期 (Tis) は含まれていない。

注: 肝被膜転移は T3/III 期、肝実質転移は M1/IV 期とする。
胸水細胞診が陽性であれば M1/IV 期とする。

*FIGO 病期分類ガイドラインの更新版が利用できる。[FIGO ガイドライン \(ST-5\) を参照。](#)

[続く](#)

イリノイ州シカゴの American Joint Committee on Cancer (AJCC) の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science+Business Media LLC (SBM) 社発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 7 版 (2010 年) である。(全情報および病期分類表を裏づけるデータはwww.cancerstaging.netを参照。) 本資料の引用については、そのすべてに典拠として AJCC を表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCC の代理人である Springer SBM 社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

病期分類*

表2 (続き)

卵管癌の American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM 病期分類および FIGO 病期分類 (第7版、2010年)

病期分類

0 期**	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
IA 期	T1a	N0	M0
IB 期	T1b	N0	M0
IC 期	T1c	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
IIA 期	T2a	N0	M0
IIB 期	T2b	N0	M0
IIC 期	T2c	N0	M0
III 期	T3	N0	M0
IIIA 期	T3a	N0	M0
IIIB 期	T3b	N0	M0
IIIC 期	T3c	N0	M0
	Any T	N1	M0
IV 期	Any T	Any N	M1

**注：FIGO の分類には 0 期 (Tis) は含まれていない。

注：組織学的分化度および病理組織型については、AJCC Staging Manual を参照。

*FIGO 病期分類ガイドラインの更新版が利用できる。[FIGO ガイドライン \(ST-5\) を参照。](#)

イリノイ州シカゴの American Joint Committee on Cancer (AJCC) の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science+Business Media LLC (SBM) 社発行の AJCC Cancer Staging Manual 第7版 (2010年) である。(全情報および病期分類表を裏づけるデータはwww.cancerstaging.netを参照。) 本資料の引用については、そのすべてに出典として AJCC を表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCC の代理人である Springer SBM 社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

病期分類

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

FIGO Guidelines: Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum

FIGO	TNM		FIGO	TNM	
I	T1	腫瘍が卵巣または卵管に局限している	III	T1/T2-N1	腫瘍が一側または両側の卵巣または卵管に存在するか、原発性腹膜癌が存在することに加えて、骨盤外の腹膜進展および/または後腹膜リンパ節への転移が細胞学的または組織学的に確認されている
IA	T1a	腫瘍が一側の卵巣（被膜破綻なし）または卵管に局限しており、卵巣または卵管表面への浸潤を認めず、腹水および腹腔洗浄液に悪性細胞を認めない	IIIA1		後腹膜リンパ節陽性のみ（細胞学的または組織学的に証明）：
IB	T1b	腫瘍が両側の卵巣（被膜破綻なし）または卵管に局限しており、卵巣または卵管表面への浸潤を認めず、腹水および腹腔洗浄液に悪性細胞を認めない	IIIA1(i)		最大径が 10mm 以下の転移巣
IC		腫瘍が一側または両側の卵巣または卵管に局限しており、かつ以下のいずれかを認める：	IIIA1(ii)		最大径が 10mm を超える転移巣
IC1	T1c1	手術時の播種	IIIA2	T3a2-N0/N1	骨盤外（骨盤上口より上）に顕微鏡的な腹膜進展を認める（後腹膜リンパ節転移の有無は問わない）
IC2	T1c2	手術前の被膜破綻、もしくは卵巣または卵管表面への浸潤	IIIB	T3b-N0/N1	骨盤外に最大径 2cm 以下の肉眼的な腹膜転移を認める（後腹膜リンパ節転移の有無は問わない）
IC3	T1c3	腹水中または腹腔洗浄液中の悪性細胞	IIIC		骨盤外に最大径 2cm 超の肉眼的な腹膜転移（肝臓または脾臓の被膜に進展しているが、各臓器の実質には達していないものを含む）を認める（後腹膜リンパ節転移の有無は問わない）
II	T2	腫瘍が一側または両側の卵巣または卵管に存在し、かつ骨盤内（骨盤上口より下）への進展または原発性腹膜癌を認める	IV	Any T, Any N, M1	腹膜転移以外の遠隔転移を認める
IIA	T2a	子宮および/または卵管および/または卵巣に進展および/またはインプラントを認める	IVA		胸水細胞診陽性
IIB	T2b	骨盤内の他の組織への進展を認める	IVB		実質転移および腹腔外臓器（鼠径リンパ節および腹腔外のリンパ節を含む）への転移

許可を得て転載：Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, Fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet 2014; 124(1):1-5.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1: 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A: 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B: 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3: いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

目次

概要	MS-3
スクリーニング	MS-4
病期分類	MS-5
留意事項	MS-6
文献検索の基準とガイドライン更新の方法	MS-6
上皮性卵巣癌	MS-6
推奨される精査	MS-6
診断未確定の骨盤内腫瘍	MS-6

既に診断された悪性腫瘍	MS-7
組織型	MS-8
リスク低減手術	MS-8
初回治療	MS-8
Debulking surgery	MS-9
術前補助化学療法	MS-10
Interval Debulking Surgery	MS-12
手術および/または病期診断が不十分な患者	MS-12
術後化学療法	MS-12
血管新生阻害薬	MS-15
寛解後の治療	MS-16
薬物反応	MS-17
放射線療法	MS-17
初回治療後の推奨事項	MS-17
フォローアップの推奨事項	MS-18
上昇する CA-125 濃度の取扱い	MS-19
再発例	MS-19
容認される再発治療	MS-21

まれな組織型の卵巣腫瘍 (Less Common Ovarian Histopathology)	MS-25
推奨される精査	MS-25
手術	MS-26
明細胞癌	MS-26

粘液性癌.....	MS-27
低異型度（grade 1）の漿液性/類内膜癌	MS-28
悪性胚細胞腫瘍	MS-29
治療	MS-29
残存または再発	MS-30
悪性性索間質性腫瘍	MS-31
癌肉腫（悪性ミューラ管混合腫瘍）	MS-32
境界悪性上皮性腫瘍（低悪性度腫瘍）	MS-32
診断	MS-32
治療	MS-33
フォローアップ	MS-33
再発	MS-34
要約.....	MS-34
推奨文献	MS-36
参考文献	MS-38

概要

卵巣の腫瘍はいくつかの病理組織型から成り、治療法は具体的な腫瘍の種類によって決まる¹。卵巣悪性腫瘍の大部分（約 90%）は上皮性卵巣癌であるが²⁻⁴、悪性胚細胞腫瘍や性索間質性腫瘍など、他の頻度の低い病理組織型もみられる。卵巣癌を対象とする本 NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン（NCCN GUIDELINES®）は 20 年以上前に最初出版され、その後は年 1 回以上の頻度で更新されている⁵。本 NCCN GUIDELINES®では、上皮性卵巣癌に加えて、癌肉腫（卵巣の悪性ミューラ管混合腫瘍 [MMMT]）、明細胞癌、粘液性癌、低異型度（grade 1 としても知られる）の漿液性癌/類内膜癌、境界悪性上皮性腫瘍（低悪性度腫瘍としても知られる）、悪性性索間質性腫瘍、悪性胚細胞腫瘍を含めた、まれな組織型の卵巣腫瘍（less common ovarian histopathologies : LCOH）について論じている。また本 NCCN ガイドラインでは、卵管癌と原発性腹膜癌についても論じている。これらは頻度の低い腫瘍であり、上皮性卵巣癌と同様の方法で管理される。一方で、LCOH は管理方針が異なる場合がある。

本 NCCN ガイドラインには、「手術の原則」、「全身療法の原則」、「薬物反応の取扱い」および「WHO 組織分類」に関する節も設けられている。アルゴリズムの「ガイドライン更新の要約」の節では 2017 年版で加えられた新たな変更点が簡潔に記載されている（NCCN 卵巣癌ガイドラインを参照）。2017 年版で新たに追加されたものは、

- 1) 一次治療におけるカルボプラチン/リポソーム化ドキソルビシン、
- 2) 維持療法における niraparib およびオラパリブ、
- 3) 再発治療における rucaparib、カルボプラチン/アルブミン結合パクリタキセルおよびカルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブなどである。NCCN ガ

イドラインでは、特に指定のない限り、すべての推奨がカテゴリ 2A であることに留意する必要がある。カテゴリ 2A の推奨は、比較的低レベルのエビデンス（第 II 相試験など）と、その介入が適切という NCCN の統一的なコンセンサス（委員会メンバーの 85% 以上）に基づいている。

上皮性卵巣癌は、米国では婦人科癌による死亡の主要原因であり、米国人女性の癌による死因の第 5 位を占める。2017 年には、米国では 22,440 人が新規に診断され、14,080 人がこの腫瘍により死亡すると推定される。卵巣癌を有する女性のうち治癒に至るものは 40% 未満である⁶。5 年生存率は約 46.5% であるが、一部の LCOH では患者によって生存期間がより長くなる場合がある⁷。卵巣癌の発生は年齢とともに増加し、50 歳代と 60 歳代で最高となる⁴。診断時年齢の中央値は 63 歳であり、70% 以上の患者が進行癌である^{6,7}。

疫学研究では、卵巣癌の発生原因となる危険因子が同定されている^{4,8,9}。初回妊娠および初産の年齢が低いこと（25 歳以下）、経口避妊薬の使用、ならびに授乳の習慣は、癌リスクを 30~60% 低下させる¹⁰。一方、未経産や高齢（35 歳以上）での初回妊娠および初産は卵巣癌リスクを増大させる。研究データからは、閉経後のホルモン療法および骨盤内炎症性疾患が卵巣癌のリスクを高めることが示唆されている¹¹⁻¹³。体外受精のための卵巣刺激後には、境界悪性上皮性腫瘍（低悪性度腫瘍とも呼ばれる）のリスクが増大する可能性がある^{14,15}。喫煙は粘液性癌のリスク増大と関連するが、明細胞癌についてはリスク低下と関連する⁸。肥満については、最も進行の速い種類の卵巣癌とは関連しないようである¹⁶。環境因子も調査されているが、これまでのところ、この腫瘍の発生との決定的な関連は示されていない。

BRCA1 および BRCA2 の遺伝子型との関連（遺伝性乳癌・卵巣癌 [HBOC] 症候群）やリンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス大腸癌 [HNPCC]）に罹患した家族なども含め、家族歴（主に患者の第一度近親者に卵巣癌患者が2人以上いること）は早期発症卵巣癌と関連する¹⁷⁻²⁹。しかし、こうした患者は卵巣癌患者全体のわずか 15%にすぎない^{10,25,30,31}。高リスク女性（BRCA1 または BRCA2 の変異を有する）では、リスク低減両側付属器摘出術（BSO）が乳癌、卵巣癌、卵管癌および原発性腹膜癌のリスク低減につながる（NCCN 卵巣癌ガイドラインの「リスク低減付属器摘出術 [RRSO] のプロトコル [BRCA/HBOC 症候群]」、本考察の「Cytoreductive surgery」、NCCN「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」ガイドラインの「リスク低減手術」を参照 [NCCN.orgで入手可能]）³¹⁻³⁶。しかしながら、こうした癌の高リスク女性では、リスク低減 BSO の後も原発性腹膜癌のリスクが残る。RRSO 施行後にときに卵巣のオカルト癌が発見されるが、このことから卵巣および卵管の入念な病理学的検討が必要であることが強調される（NCCN 卵巣癌ガイドラインの「リスク低減付属器摘出術 [RRSO] のプロトコル [BRCA/HBOC 症候群]」を参照）³⁷⁻⁴⁰。手術のリスクには、腸管、膀胱、尿管、血管の損傷が含まれる⁴¹。

現在、卵管の漿液性上皮内癌（漿液性卵管上皮内癌 [STIC]）としても知られる）を含めた多くの漿液性卵巣癌や原発性腹膜癌が卵管由来であることが一般に受け入れられている^{1,42,43}。STIC は高異型度漿液性卵巣癌の前駆病変である。オカルト癌としての STIC の管理については、婦人科腫瘍専門医/がん専門病院への紹介が推奨される⁴⁴⁻⁴⁶。外科的病期診断および/または補助化学療法が STIC 患者に有益かどうかは明らかではない。

スクリーニング

卵巣の位置および大半の上皮性悪性腫瘍の性質から、卵巣癌を治癒可能な早期の段階で診断することは難しかった。新規に診断された卵巣癌患者の評価が卵巣癌の症状に関するコンセンサスガイドラインの作成につながっており、これは早期卵巣癌発生のリスクが上昇している患者の早期同定を可能にするかもしれない^{47,48}。卵巣癌を示唆する症状は、腹部膨満感、骨盤痛、腹痛、摂食困難、早期満腹感、尿路症状（尿意切迫、頻尿）などで、特にこれらの症状が新たに出現し頻繁に認められる（>12 日/月）場合である⁴⁷。こうした一群の症状を呈する女性を診察する医師は、卵巣病変が症状を引き起こしている可能性を認識していなければならない⁴⁹。しかし、一部のエビデンスが示唆するところによれば、これらの症状を利用したスクリーニングは、特に早期卵巣癌患者において、必要なだけの感度や特異度を備えていない^{41,50,52}。

文献の知見は、これまでのところ一般集団に対するルーチンでの卵巣癌スクリーニングを支持しておらず、ルーチンでのスクリーニングは目下いずれの専門学会でも推奨されていない^{41,49,53-61}。一部の医師は cancer antigen 125 (CA-125) のモニタリングおよび経膈超音波検査を用いて高い危険因子を有する女性（例えば、BRCA 変異のある女性、家族歴のある女性）を追跡している⁵⁴。しかし、こうした検査を前方視的に検証することはいまだ困難である。ある興味深い試験では、卵巣癌は検出可能な特有のにおいを伴うことが示唆されている⁶²⁻⁶⁵。

英国の試験（UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening [UKCTOCS]）では、超音波検査および CA-125 による複合的なスクリーニングを行う場合と超音波検査単独でのスクリーニングを行う場合またはスクリーニングを行わない場合との比較により、卵巣癌スクリーニングが評価された^{66,67}。予備的な結果から、複合的なスクリー

ニングの方が早期癌の検出により有効であったことが示唆されたが、中央値 11 年間の追跡後に死亡率の有意な低下は認められなかった^{68,69}。この UKCTOCS 試験のスクリーニング法については、BRCA 変異を有する女性などの高リスク女性には有用という印象をもつ者もいる³⁹。78,000 人以上の女性を対象とした米国の大規模なランダム化試験（Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian [PLCO] Cancer Screening Trial）では、経膈超音波検査と CA-125 によるスクリーニングが卵巣癌死亡率の低下につながらなかったことが明らかにされた^{56,70,71}。さらに、PLCO 試験では偽陽性のために一部の女性（n=163）で重篤な合併症が発生した。1) CA-125 単独、2) 超音波検査と CA-125 の併用、3) 超音波検査単独を比較した別の研究では、CA-125 を追加しても超音波検査単独の場合より癌の検出率が高まらなかったこと、および超音波検査が CA-125 単独より優れていたことが明らかにされた⁷²。

Society of Gynecologic Oncology (SGO)、FDA および Mayo Clinic は、OVA1 検査を卵巣癌検出のためのスクリーニングツールとして用いるべきではないとしている。OVA1 検査では、5 つのマーカー（トランスサイレチン、アポリポ蛋白 A1、トランスフェリン、β-2 ミクログロブリン、CA-125）を使って、経験を積んだ婦人科腫瘍専門医による手術を受けるべき者や、地域の中で手術を受けてもよい者がいないか評価する。一方、Simple Rules のアルゴリズムを用いて術前に付属器腫瘍を良性または悪性に分類する試みがなされており、経験を積んだ婦人科腫瘍専門医による手術を受けるべき患者や地域の中で手術を受けてもよい患者を同定する評価が可能であることが示唆された⁷³。生存率の改善を実証したデータに基づき、当 NCCN ガイドライン委員会では、すべての患者が経験豊富な婦人科腫瘍専門医による手術を受けるべきと推奨している（カテゴリー 1）^{49,74-77}。当 NCCN ガイドライン委員会は、OvaSure スクリーニング検査を卵巣癌の検出に用いるべきではないと考えている⁷⁸⁻⁸¹。

OvaSure 検査では、レプチン、プロラクチン、オステオポンチン、インスリン様成長因子 II、マクロファージ阻害因子、CA-125 の 6 種のバイオマーカーを用いる⁸²。研究データによれば、いくつかのマーカー（CA-125、HE4、メソテリン、B7-H4、デコイ受容体 3 [DcR3]、スポンジン-2、など）は早期卵巣癌の検出に利用できるほど早い段階からは上昇しない^{83,85}。

病期分類

NCCN 卵巣癌ガイドラインは、病期と腫瘍の組織学的分化度の重要性を予後の判断や推奨治療に反映させている。卵巣癌は基本的に、FIGO（International Federation of Gynecology and Obstetrics）および AJCC 病期分類システムを用いて I~IV 期に分類される（NCCN 卵巣癌ガイドラインの表 1 および他の病期分類表を参照）⁸⁶。大半の患者は III 期の状態で受診する⁸⁷。漿液性卵巣癌は現在、低異型度（大半は grade 1 の漿液性腫瘍）と高異型度（大半は grade 2 または 3 の漿液性腫瘍）のいずれかとみなされることが多い⁸⁷⁻⁹²。病理医は類内膜癌、粘液性癌、および IC 期の腫瘍に対する組織学的分化度として grade 1、2、3 を選択することがある⁸⁸。原発性腹膜癌および LCOH の病期分類にも卵巣癌の病期分類システムが用いられる（NCCN 卵巣癌ガイドラインの表 1 を参照）⁸⁶。卵管癌の病期分類については、2018 年 1 月 1 日までは FIGO と AJCC による独立した病期分類システムが用いられる（NCCN 卵巣癌ガイドラインの表 2 および次の段落を参照）⁸⁶。AJCC/FIGO による新しい病期分類のガイドライン（第 8 版）で卵管癌と卵巣癌の病期分類が統合されることになっており、2018 年 1 月 1 日から有効となる（NCCN 卵巣癌ガイドラインの「病期分類」を参照）⁹³。I 期、grade 1 の一部の患者（包括的な開腹手術後の生存率は 95% 超）を除くあらゆる病期の卵巣癌患者には、初回治療と再発治療のいずれでも臨床試験への参加が奨励される。

FIGO は最近、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の病期分類を更新し、その新たな病期分類システムは AJCC によって承認された (NCCN 卵巣癌ガイドラインの「病期分類」を参照)^{87,89}。例えば、新たな病期分類ガイドラインでは、以前の IC 期、IIIA 期、IV 期が細分化され、以前の IIC 期は削除されている。これらの変更は、2016 年後半に出版され、2018 年 1 月 1 日以降に記録される全癌症例が適用対象となる AJCC Cancer Staging Manual の第 8 版に含まれるものである⁹³。卵管癌および卵巣癌を対象とする AJCC 第 8 版に基づく病理学的検査および病期分類のプロトコルが College of American Pathologists (CAP) から入手でき、以前の版も入手可能である⁹⁴。

留意事項

定義上、起こりうる多様な臨床像のすべてを NCCN ガイドラインに含めることは不可能であり、ガイドラインを優れた臨床判断や治療の個別化に代えることは意図されていない。当委員会は本ガイドラインの作成にあたって、ルールの除外について議論した。5%ルール (全症例の 5%に満たない臨床シナリオは割愛する) を用いて、特殊な臨床的事象や疾患は本ガイドラインから除外した。

文献検索の基準とガイドライン更新の方法

NCCN 卵巣癌ガイドラインの本版の更新に先立ち、「ovarian cancer」を検索語とし、2015 年 10 月 1 日から 2016 年 10 月 1 日までに発表された卵巣癌に関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した⁹⁵。得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、ガ

イドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究とした。

PubMed での検索により 151 件の報告が特定され、それぞれの潜在的関連性を検討した。本版の考察の節には、これら PubMed 上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した追加の情報源 (例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録) から収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCN の[ウェブサイト](#)で閲覧することができる。

上皮性卵巣癌

推奨される精査

NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインでは、診断未確定の骨盤内腫瘍や、既に診断された悪性上皮性卵巣腫瘍の取扱いから解説を始める。このように診断された多くの患者は、手術を受けてから NCCN 加盟施設を受診する。本 NCCN ガイドラインでは、すべての患者に対して症状管理と支持療法を行うことを推奨している。適応があれば、緩和ケアの評価のために患者を紹介すべきである (NCCN Guidelines for Palliative Care を参照 [[NCCN.org](#)で入手可能])^{53,96}。

診断未確定の骨盤内腫瘍

骨盤内腫瘍 (腹部診察/内診で発見) が疑われる患者や、腹水、腹部膨隆、自覚症状 (腹部膨満感、骨盤痛、腹痛、摂食困難、早期満腹感、尿路症状) などがみられ他の臓器に由来する悪性腫瘍が明らかではない患者の初回精査では、腹部/骨盤超音波検査や腹部/骨盤 CT/MRI と

適切な臨床検査を（腹部診察/内診の後に）行うべきである（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「精査」を参照）^{47,97-104}。LCOH および妊娠に関する評価について臨床的に適応があれば、腫瘍マーカー（CA-125、インヒビン、 α フェトプロテイン [AFP]、 β ヒト絨毛性ゴナドトロピン [β -HCG] など）を測定してもよい（本考察の「まれな組織型の卵巣腫瘍」および NCCN 卵巣癌ガイドラインを参照）¹⁰⁵⁻¹⁰⁷。例えば、骨盤内に腫瘍が認められる 35 歳未満の女性では、臨床医は胚細胞腫瘍の評価のために AFP 濃度の測定を考慮すべきである¹⁰⁵⁻¹⁰⁷。初回評価には一般に超音波検査が用いられるが、転移の検索には腹部/骨盤 CT が有用である⁹⁹。超音波所見では信頼性を欠く場合は、悪性か否かの診断には腹部/骨盤 MRI が有用となりうる^{103,104}。CT/MRI には禁忌がない限り造影剤を使用する。判断の難しい病変には FDG-PET/CT または MRI が有用となりうる¹⁰⁸⁻¹¹⁰。

LCOH を含めた大半の卵巣癌は、術前、術中または術後に得られた生検または手術標本の病理学的分析後に診断される。通常は、原発性腹膜癌と卵管癌の両者とも、（卵巣に主だった浸潤が認められない場合は）術後、（生検が行われ患者が既に両側卵巣摘出術を受けている場合は）術前のいずれかに診断される。原発性腹膜癌および卵管癌は、上皮性卵巣癌と同様の方法で治療する。早期の卵巣癌が想定される患者の診断では、嚢胞の破裂や悪性細胞の腹腔内播種を防ぐために、可能であれば穿刺吸引細胞診（FNA）は避けるべきである。しかしながら、腫瘍塊が大きいために手術適応とならない患者では、FNA が必要となる場合がある^{111,112}。除外すべきその他の癌として、腸管癌、子宮癌、膵癌、リンパ腫などが挙げられる^{113,114}。良性の卵巣疾患と卵巣以外の疾患（例えば、漿液性嚢胞腺腫）も除外する必要がある

¹¹⁵。さらに、癌の卵巣転移も除外する必要がある（本考察の「粘液性癌」を参照）。

骨盤内腫瘍が悪性か良性かを判定する上で、診断アルゴリズム（Risk of Ovarian Malignancy Algorithm [ROMA]）と特異的なバイオマーカー（血清 HE4 および CA-125）の利用が有用となる可能性が示唆されている^{116,117}。FDA は、骨盤内腫瘍のある女性における卵巣癌リスクの推定用として HE4 および CA-125 の検査を承認している。当 NCCN 委員会は現時点で、未診断の骨盤内腫瘍の状態を判定する目的でこれらのバイオマーカーを使用することを推奨していない¹¹⁸⁻¹²¹。胸部 X 線または胸部 CT が必要であることを直接示したエビデンスはないが、当委員会は、臨床的に適応があれば、これを外科的病期診断前の全身評価の一部として施行すべきと考えている。粘液性癌では消化管の評価を行って、卵巣転移と卵巣原発の粘液性癌のどちらであるかを判定すべきである（本考察の「粘液性癌」を参照）¹²²。

既に診断された悪性腫瘍

患者はしばしば、手術や組織生検（細胞診）で卵巣癌とあらかじめ診断されてから NCCN 加盟施設に紹介されてくる。そうした患者は cytoreductive surgery と包括的な病期診断の処置を既に受けている場合も多い（すなわち、Gynecologic Oncology Group [GOG] の外科的病期診断の基準を満たしている）。「不十分な」手術や病期診断（例えば、子宮や卵巣が摘出されていない、大網が切除されていない、リンパ節郭清が不完全、切除可能な病変が残存している、外科的病期診断が完全には記録されていない）の後で紹介されてくる場合もある。外科的病期診断の構成要素をアルゴリズム中に列挙する（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「手術の原則」を参照）。紹介時に診断が未確

定または確定済みの骨盤内腫瘍を認める患者に対しても、同一の精査が推奨される。転移巣の組織診断を考慮してもよい。

組織型

上皮性卵巣癌には 4 つの主要な組織型（漿液性、類内膜、粘液性、明細胞）が存在するが、大半の患者（約 70%）は漿液性腫瘍である^{3,86,90,123,124}。LCOH の組織型（粘液性、明細胞および低異型度 [grade 1] の漿液性/類内膜腫瘍）に対する初回治療の推奨は、高異型度の漿液性/類内膜腫瘍に対する治療の推奨とは異なる（上皮性卵巣癌およびまれな組織型の卵巣腫瘍に関する NCCN ガイドラインを参照）⁹⁰。明細胞、粘液性および低異型度（grade 1）漿液性腫瘍の分子レベルの解析では、これらの組織型でみられる遺伝子変異がより異型度の高い腫瘍でみられる変異と異なることが示唆された¹²⁵⁻¹²⁷。卵巣癌は、これらの分子レベルの変化に基づいて 1 型と 2 型に分類することができる。研究データからは、漿液性腫瘍は低異型度（大半は grade 1 の漿液性腫瘍）と高異型度（大半は grade 2 または 3 の漿液性腫瘍）のいずれかに分類できることが示唆されている^{87,89-92,128,129}。高異型度類内膜腫瘍は高異型度漿液性腫瘍との鑑別が困難である⁹⁰。低異型度（grade 1）の漿液性腫瘍は標準の化学療法レジメンに対して比較的高い抵抗性を示す^{90,130}。すべての患者に対して、NCCN 加盟施設での病理学的検討の実施が推奨される。CAP プロトコルは病理報告のための有用なツールであり、2016 年および 2017 年版に改訂された^{88,94,131}。本 NCCN ガイドラインには WHO の完全な組織分類が含まれている（NCCN 卵巣癌ガイドラインの「WHO 組織分類」を参照）¹。WHO の病理マニュアルも有用な情報源である^{1,132}。

リスク低減手術

RRSO プロトコルは HBOC のリスクを有する患者に対して推奨されるもので、アルゴリズムに詳細に記載されている（NCCN 上皮性卵巣癌

ガイドラインの「手術の原則」、本考察の「概要」、NCCN「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」ガイドラインを参照のこと [NCCN.orgで入手可能]）³⁹。このプロトコルでは、卵管采を薄切して詳細に調べる手順（sectioning and extensively examining the fimbriated end : SEE-Fim）を卵管に対して行い、続いて癌所見の有無を判断する評価を行うように推奨されている^{37,133}。卵巣も注意深く薄切、処理、評価すべきである¹³⁴。2016 年および 2017 年の CAP プロトコルには、卵管および卵巣の切片作製法が記載されている^{88,94,134}。子宮摘出術も施行すべきか否かについては議論があることに留意すること³⁰。卵管摘出術単独での予防効果はまだ証明されていない¹³⁵⁻¹⁴⁰。卵管摘出術単独の施行を考慮する場合は、卵管采から子宮接合部までの卵管を切除すべきであり、卵管には前述の通りに処理と評価を行うべきである¹³⁵。

初回治療

卵巣癌が疑われる場合の初回治療は、適切な外科的病期診断と debulking surgery から成り、大半の患者（すべてではない）では全身化学療法がそれに続く^{74,141-143}。外科医は手術報告に次の点について記載すべきである：1）初期病変の進展範囲、2）残存病変の量、3）完全または不完全切除（病変に関する記載を含む）のどちらが得られたか（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「手術の原則：手術報告」を参照）¹⁴⁴。大半の患者に対する初回手術としては、包括的な病期診断とともに腹式単純子宮全摘出術（TAH）と BSO を施行し、さらに適応があれば debulking も行うべきである（NCCN 卵巣癌ガイドラインの「手術の原則」を参照）^{10,145,146}。アウトカムの改善が報告されていることから、婦人科腫瘍専門医による初回手術が推奨される（カテゴリー 1）⁷⁵⁻⁷⁷。妊孕性の温存を希望する若年患者の場

合は、一部の片側性Ⅰ期症例（1A期と1C期のみで、1B期は除く）と低リスク卵巣腫瘍症例（早期の grade 1 腫瘍および境界悪性腫瘍）では、片側付属器摘出術（USO）（子宮および健側卵巣は温存する）と包括的な外科的病期診断だけで十分なこともある¹⁴⁷⁻¹⁵²。妊孕性の温存を希望するⅡB期の患者には、BSO（子宮を温存する）と包括的な外科的病期診断が必要である。

Staging surgery を完遂した患者の約 30%は病期を上方修正されることがデータで示されているため、この状況でも包括的な外科的病期診断を行い、病期のより進行したオカルト癌を除外すべきである¹⁵³。一部の患者では、外科的病期診断に低侵襲手術を用いてもよい^{145,154-157}。早期癌であって、経験豊富な婦人科腫瘍専門医が執刀するのであれば、一部の患者においては低侵襲手術での手術目標の達成を考慮できる^{104,145,158,159}。進展範囲がより広範な症例では、外科医は開腹手術を選択する傾向がある^{159,160}。リスク低減付属器摘出術にも低侵襲手術を考慮できる。一部の LCOH については、境界悪性上皮性腫瘍の患者など、一部の患者では包括的な病期診断は不要である（まれな組織型の卵巣腫瘍に関する NCCN ガイドラインを参照）。

Debulking surgery

Debulking surgery はⅡ期、Ⅲ期またはⅣ期の卵巣癌患者に推奨される初回治療である（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「初回治療」とまれな組織型の卵巣腫瘍に関する NCCN ガイドラインを参照）^{74,77,143,149,153,161-163}。Debulking surgery が標準治療であるが、この推奨は後ろ向きのデータに基づくものである（そのためカテゴリー1の推奨ではない）¹⁶⁴。一般に、卵巣癌、卵管癌または原発性腹膜癌の患者の外科治療の一環として次の段落で概説する処置を実施し、この様な

状況では病期診断を十分に行って、残存腫瘍が 1cm 未満となる最大限の debulking や目に見えるすべての癌の切除を行う努力をすべきである¹⁶⁵⁻¹⁶⁷。これらの処置は多くの LCOH にも適用される。残存腫瘍の最大径または厚さが 1cm 未満の場合は、その surgical debulking は至適（optimal）とされ^{146,149,164,168,169}、その目標は R0 切除である。術式に耐えられる患者には、上腹部の卵巣癌転移巣に対する広範囲切除が推奨される^{162,170}。

一部の患者では、低侵襲の処置を行うことで、debulking surgery が可能かどうかを評価してもよい^{145,158,159,171-173}。最近の試験では、腹腔鏡検査を行うことで debulking surgery が（1cm 未満まで小さくする optimal な debulking が行えない病変があるために）無益に終わるかどうかを判定できるかが評価された。開腹手術が無益に終わった患者の割合は、腹腔鏡検査群では 10%（102 例中 10 例）であったのに対し、primary surgery 群では 39%（99 例中 39 例）であった（相対リスク 0.25；95%CI 0.13～0.47； $P<0.001$ ）。

Debulking が完全であるほど、予後が良好となることから、肉眼で見えるすべての癌を摘出するように最大限尽力すべきである¹⁶¹。開腹時に、細胞診用に腹水または腹腔内洗浄液を吸引するとよい。明らかな卵巣外病変に関しては、腹水検体や洗浄液検体の細胞診によって病期や管理方針が変わることはない。子宮摘出術および BSO を行う。大半の患者には単純子宮全摘出術が推奨されるが、子宮腔上部切断術が適切となる状況もある。被膜のある腫瘍は、可能であればそのまま切除する^{112,155}。癌が転移した大網はすべて切除する。転移が疑われるリンパ節や腫大しているリンパ節は、可能であれば切除する^{174,175}。骨盤外に 2cm 以下の腫瘍結節を認める患者（推定 IIIB 期）では、両側の骨盤および傍大動脈リンパ節郭清が推奨される（NCCN 上皮性卵巣癌ガイド

ラインの「手術の原則」を参照)。術後に急激な閉経を迎える若年患者に対しては、顔面紅潮などの症状を軽減する様々な支持療法が有用となりうる¹⁷⁶⁻¹⁷⁹。

大半の患者は子宮摘出術と BSO、大網切除、ならびに転移が疑われる/腫大したリンパ節の郭清を受ける (NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「手術の原則」を参照)。一部の外科医は手技の数に基づいて debulking を分類している。十分な debulking を行った進行卵巣癌患者では、系統的リンパ節郭清術が行われた場合に全生存期間が延長することがデータで示されている¹⁸⁰。II 期または III 期の浸潤性の上皮性卵巣癌や腹膜癌に対して surgical debulking が行われ残存腫瘍量が少ない患者は、腹腔内 (IP) 療法の候補である^{181,182}。こうした患者では、初回手術時に IP カテーテルの留置を考慮するとよい¹⁴⁵。至適 (optimal) な surgical debulking を行うために考慮されるであろう外科手術としては、骨盤内除臓術、腸管切除術および/または虫垂切除術、リンパ節郭清術、横隔膜や他の腹膜表面のストリッピング、脾臓摘出術、肝部分切除術、胃部分切除術、膀胱部分切除術および/または尿管膀胱新吻合術、胆嚢摘出術および/または臍尾部切除術などがある^{162,170,183}。

手術ガイドラインでは、治療計画に外科的病期診断、primary debulking、interval debulking または secondary debulking surgery が含まれる場合、悪性卵巣癌が疑われる患者には開腹手術を採用すべきであることが強調されている (NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「手術の原則」を参照)。また手術ガイドラインでは、低侵襲手術で optimal な debulking が不可能な場合には、開腹手術に切り替えるべきであることも明記されている。最大限の debulking が得られない場合には、術前補

助療法を考慮することが可能である (本考察の「術前補助化学療法」を参照)^{184,185}。先行する手術または病期診断が不完全であった患者に対する推奨治療については、アルゴリズムで概要を提示している (NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「先行する手術による診断」を参照)。

術前補助化学療法

Interval cytoreduction の前に術前補助化学療法を施行する治療上の有益性については、依然として議論がある (3 番目の段落を参照)^{164,184,186-193}。目に見える病変が完全切除され (R0)、続けて IV/IP 療法を受けた患者では、一貫して予後良好である¹⁹⁴。完全な cytoreduction を試みない患者は、この機会を逃す可能性がある。術前補助化学療法は、III～IV 期の大きな病変があり、婦人科腫瘍専門医の評価を受けて完全な cytoreduction (R0) の可能性が低いと判断される患者と、手術適応とならない患者で考慮される (カテゴリー1)。術前補助化学療法を開始する前には、婦人科腫瘍専門医がこの評価を行う必要がある^{184,195-201}。術前補助化学療法は、病変が明らかに卵巣に限局している患者には適切でない。アルゴリズムに記載された IV 療法の標準レジメンを術前補助化学療法として用いることができる (NCCN 卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則：初回化学療法/初回補助療法のレジメン」を参照)。この患者群では、術前補助化学療法の開始前に (FNA、生検または腹腔穿刺によって) 卵巣癌の組織学的確定診断を得ておくべきであり、針生検が望ましい。その生検には低侵襲の手法を用いてもよい。CA-125 : CEA 比も有用である。

術前補助療法 とは、癌手術に先立って腫瘍量を減らすために行う治療 (例えば、薬物、放射線、その他の治療) を指す (NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則：初回化学療法/初回補助療法のレ

ジメン」を参照)。術前補助化学療法と interval debulking surgery に続いて行う補助療法には、タキサン系薬剤/カルボプラチンとリポソーム化ドキシソルビシン/カルボプラチンの静脈内投与が推奨される。

静脈内投与による術前補助化学療法と interval debulking surgery の施行後には、標準的な IP/IV 投与レジメン（パクリタキセル/シスプラチン）を使用してもよい²⁰²。第 II 相試験の予備的データから、術前補助化学療法と interval debulking surgery の施行後には IV/IP パクリタキセル/カルボプラチンレジメンを用いてよいことが示唆されている²⁰²。ある第 II 相ランダム化試験では、切除不能の III～IV 期卵巣癌患者（n=71）を対象として、ベバシズマブ/カルボプラチン/パクリタキセルによる術前補助が化学療法単独との比較で評価された²⁰³。ベバシズマブ併用群では、化学療法単独と比較して手術の実施可能性が改善した（88.6%対 66.7%； $P=0.029$ ）。Interval debulking surgery の際に切除不能と判定された患者数は同程度であった（0 対 2 例）。PFS の中央値は両群で同程度であった（20.36 カ月対 20.13 カ月；HR=1.14 [95%IC 0.656～1.994]）。

あるランダム化第 III 相国際共同試験（EORTC-GCG および NCIC-CTG が主導）では、IIIC/IV 期の進行卵巣癌、原発性腹膜癌または卵管癌の患者を対象として、術前補助化学療法との併用で interval debulking surgery を施行する治療法と、化学療法に先行して primary debulking surgery を施行する治療法が比較検討された¹⁹⁶。これらの患者では全生存期間の中央値は同等であったが（29 カ月対 30 カ月）、合併症は interval debulking surgery と術前補助化学療法を併用した群の方が少なかった。この国際共同試験に対する主な批判として、報告された無増悪生存期間（PFS）および全生存期間が、その後報告された米国でのランダム化試験での結果（進行卵巣癌患者に primary debulking surgery

に続いて IV 化学療法が施行され、米国において平均全生存期間が約 50 カ月）よりも不良であった点が挙げられる^{182,201}。国際共同試験での全生存期間の中央値は、通例の順序で治療的介入を行った（すなわち、primary debulking surgery に続いて化学療法を施行した）米国での試験のそれを 20 カ月下回っていたが、この差は国際共同試験でよりリスクの高い患者が選択されていた（IIIB 期またはそれよりも早期の患者が含まれなかった）ことに起因するかもしれない。さらに、この国際共同試験においては、primary debulking surgery や interval debulking surgery が至適ではなかった（suboptimal）可能性がある（すなわち 1cm 以上の病変が残存していた可能性がある）¹⁶⁴。

EORTC-NCIC 試験の後ろ向き解析による報告では、腫瘍が大きい IV 期患者では術前補助療法群の方が生存期間が長かったのに対し、腫瘍が比較的小さい IIIC 期患者では手術先行群の方が生存期間が長かった¹⁸⁵。NCCN 卵巣癌ガイドライン委員会の見解としては、切除できる可能性がある卵巣癌の患者に術前補助化学療法を推奨するためには更なるデータが必要であり、米国では debulking surgery を先行して行う方法が今なお選択すべき治療である^{145,204}。米国の大規模（586 例）単一施設研究では、標準的な debulking surgery を受けた進行卵巣癌患者において、全生存期間の中央値（71.7 カ月 [CI 59.8～未達]）が術前補助化学療法を受けた患者（42.9 カ月 [CI 37.1～56.3]）と比べて改善したことが報告された²⁰⁵。14,000 例以上を対象とした報告によると、先行して debulking surgery を受けた患者では、術前補助化学療法を受けた患者と比べて生存期間の中央値が約 2 年延長した（69 カ月対 45 カ月）²⁰⁶。初回治療後に完全奏効が得られた女性を対象としたイタリアでの最近の後ろ向き研究では、先行して手術を受けた場合（n=322）の方が術前補助療法後に手術を受けた場合（n=62）より成績が

良好であったことが報告され、2年、5年、7年全生存率は、それぞれ先行手術で 96.4%、69.3%、50.4%であったのに対し、術前補助療法では 87.1%、41.8%、32.6%であった ($P=0.001$)¹⁸⁶。

Interval Debulking Surgery

4 サイクル目の術前補助化学療法の前に interval debulking surgery (TAH および BSO と病期診断の完遂を含む) の可能性を検討すべきとされている (NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「初回治療」を参照)。Interval debulking surgery 施行後の補助療法 3 サイクル以上を含めて、少なくとも 6 サイクルの治療が推奨される。また手術ガイドラインには、術前補助化学療法で奏効または病勢安定が得られた浸潤性上皮性卵巣癌患者における interval debulking の手順が記載されている (NCCN 卵巣癌ガイドラインの「手術の原則」を参照)。それらの外科的処置は、primary debulking procedure に対して推奨されるものと類似している。例えば、interval debulking procedure においても最大限の cytoreduction を達成できるように最大限の努力を払うべきである。転移が疑われる腹膜表面や癒着部は、選択的に切除するか生検を行う。初回診断時に転移の可能性が指摘されたリンパ節は、その時点で疑われたり腫大していなくても、切除を考慮すべきである。

手術および/または病期診断が不十分な患者

先行する手術や病期診断が不十分であった患者に対する推奨治療の概要をアルゴリズムに提示している (NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「先行する手術による診断」を参照)。切除不能であろう残存腫瘍を認める II~IV 期の患者では、4 サイクル目の化学療法前に interval debulking surgery のための評価を行うことが推奨される。3 サイクルの化学療法後の interval debulking surgery が望ましいが、婦人科腫瘍

専門医の臨床判断で 4~6 サイクル後に手術を行ってもよい。手術の結果によっては、術後化学療法が推奨される場合もある。Debulking surgery は、切除できる可能性のある残存病変が疑われる II~IV 期のすべての患者に推奨される。

術後化学療法

上皮性卵巣癌患者の大半では術後に全身化学療法が実施される (NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則」を参照)。しかし、外科的病期診で IA 期または IB 期で grade 1 の類内膜癌および他の組織型の腫瘍を認める患者では、外科治療のみで同群の生存率は 90%を上回ることから、経過観察が推奨される²⁰⁷⁻²⁰⁹。IA 期または IB 期で grade 1 または 2 の腫瘍に対して経過観察を考慮する場合には、すべての患者で外科的病期診断が推奨される。初回化学療法/初回補助療法に関する推奨では、IP 療法を併用する (または併用しない) IV 療法も選択肢の 1 つとなる (NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「初回化学療法/初回補助療法のレジメン」を参照)²¹⁰。いずれのレジメン (IV/IP 化学療法を含む) も上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌および卵管癌に用いることができ、一部の LCOH にはこれらのレジメンの一部が推奨される。

ランダム化比較試験の結果に基づき、debulking surgery が最適 (optimal; 残存腫瘍径が 1cm 未満) となった III 期患者には、IV/IP 化学療法レジメン (IP 化学療法) が推奨される (カテゴリー 1)^{181,182,211,212}。肉眼で見える病変が完全切除され (R0)、続いて IV/IP 療法を受けた患者では、一貫して最良の予後がみられる¹⁹⁴。II 期患者を対象としたランダム化試験のエビデンスは発表されていないが、optimal な debulking を受けた II 期の患者にも IP 化学療法を行う場合があるため、カテゴリー 2A の推奨である。I 期または IV 期の癌に対して

は IP 化学療法は推奨されない。GOG 172 試験では、III 期癌の女性でシスプラチン/パクリタキセルを用いた IP 療法を行ったところ、標準的な IV 療法と比較して生存期間が 16 カ月延長した (65.6 カ月対 49.7 カ月; $P=0.03$)。IP 療法の適応がない患者 (例えば、一般全身状態 [PS: performance status] が不良の患者) では、他のレジメンが推奨されることがある (NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「初回化学療法/初回補助療法のレジメン」を参照)^{75,213}。ドセタキセルとカルボプラチン (カテゴリー1)²¹⁴ もしくはパクリタキセルとカルボプラチン (カテゴリー1) の静脈内投与も代替レジメンの選択肢である^{215,216}。ドセタキセル/カルボプラチンまたはリポソーム化ドキシソルビシン/カルボプラチン療法は、神経障害のリスクが高い患者 (例えば、糖尿病のある患者) に検討される場合がある²¹⁷。

推奨される治療サイクル数は、病期によって異なる。当委員会では、進行癌患者に推奨すべき化学療法のサイクル数について詳細な議論を行った。初回化学療法に 6 サイクルを超える多剤併用化学療法が必要であることを裏づけたエビデンスはない²¹⁸。進行癌 (II~IV 期) の患者では計 6 サイクルの IV 化学療法が推奨されるのに対して、早期癌には 3~6 サイクルが推奨される (NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「初回治療」を参照)^{191,215,219}。細胞診で漿液性癌の所見を認める一部の患者では 6 サイクルの化学療法に潜在的な延命効果のあることがデータから示唆されている²²⁰。

当 NCCN 委員会でコンセンサスを得た推奨される IV 療法としては、以下のものがある: 1) 1 日目にパクリタキセル $175\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 時間かけて静脈内投与し、続いて薬物濃度曲線下面積 (AUC) 5~6 となる用量のカルボプラチンを 1 時間かけて静脈内投与、これを 3 週間毎に 6 サイクル実施 (カテゴリー1)^{213,215}、2) 1、8、15 日目に dose-dense パクリタキセル $80\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間かけて静脈内投与、加えて 1 日目に AUC 5~6 のカ

ルボプラチンを 1 時間かけて静脈内投与、これを 3 週間毎に 6 サイクル実施 (カテゴリー1)²²¹、3) パクリタキセル $60\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間かけて静脈内投与し、続いて AUC 2 のカルボプラチンを 30 分かけて静脈内投与、これを 1 週間毎に 18 週間実施 (カテゴリー1)²²²、4) 1 日目にドセタキセル $60\sim 75\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間かけて静脈内投与し、続いて AUC 5~6 のカルボプラチンを 1 時間かけて静脈内投与、これを 3 週間毎に 6 サイクル実施 (カテゴリー1)²¹⁴、5) AUC 5 のカルボプラチンとペグ化リポソーム封入ドキシソルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2$ を 4 週間毎に 6 サイクル投与 (カテゴリー2A)²¹⁵。当 NCCN 委員会は、2017 年版の更新で 5 番目のレジメンを追加した (本節の最後の段落を参照)。これらの IV レジメンは術前補助化学療法にも用いられる (NCCN 卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則」を参照)。第 III 相試験である MITO-7 試験の結果²²²に基づくと、高齢または PS 不良の患者には週 1 回のカルボプラチン/パクリタキセルレジメンを考慮してもよい。ただし、カルボプラチンの用量は血清クレアチニン値の測定方法の違いにより変化する場合があることに注意すべきである (カルボプラチンの用量に関する FDA の声明を参照)。カルボプラチンの用量としての AUC 5~6 は、現在行われている治療を反映した値である。

推奨される IP 化学療法は、1 日目にパクリタキセル $135\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 時間または 24 時間かけて持続静注、2 日目 (パクリタキセルの静注終了後) にシスプラチン $75\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ を IP 投与、8 日目にパクリタキセル $60\text{mg}/\text{m}^2$ を IP 投与、以上を 3 週間毎に 6 サイクル繰り返すというものである (カテゴリー1)¹⁸²。この IP/IV 療法を検討したランダム化第 III 相試験では、パクリタキセルの持続静注は 24 時間とされた。パクリタキセルの 3 時間の持続静注については、24 時間の場合との同等性が証明されているわけではないものの、利便性に優れ、忍容性も良好で、毒性が低いと報告されている²²³。これらの IP レジメンには静脈内投与が含まれていることから、全身転移例の治療も可能であること

を覚えておくべきである。これらのレジメンはいずれも毒性プロファイルが異なっている。ドセタキセル/カルボプラチン療法では好中球減少のリスクが増大し、パクリタキセル/カルボプラチン IV 療法では末梢感覚神経障害が生じ、dose-dense パクリタキセルでは貧血が増加して生活の質が低下する^{214,215,221,224}。化学療法誘発性末梢神経障害を予防する薬剤は存在しないことに留意すべきである²²⁵。

パクリタキセル/シスプラチン IP 療法には、白血球減少、感染、疲労、腎毒性、腹部不快感、神経毒性が伴う²²⁶⁻²²⁸。最初の研究では、毒性のために 42%の女性しか IP 療法の全 6 サイクルを完遂できなかったが、経験が増えるとともに、主要ながん専門病院ではこの割合が改善した²²⁹。低用量 75mg/m² のシスプラチン IP 投与が毒性の軽減に役立つ可能性があることが示唆されているが、GOG 252 試験で得られた予備的データからは、減量した IP 投与は選択すべきでないと示唆されている^{223,229-231}。シスプラチンの IP 投与およびパクリタキセルの IP/IV 投与の適応がある患者は、開始前の腎機能が正常で、PS が医学的に妥当であり（IP/IV 療法が将来もたらす毒性に基づいて判断）、既存の神経障害など、化学療法中に著しく悪化しかねない医学的問題が認められていない者とすべきである（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則」を参照）。IP 療法を中止する理由には、カテーテル合併症、悪心/嘔吐/脱水、腹痛などがある²³²。IP 療法を終了できなかった女性には IV 療法を行うとよい。カテーテル合併症を減らす工夫としては、カテーテルの選択や挿入時期などがある^{211,233}。熟達した看護が合併症の低減に役立つ可能性がある²¹⁰。IP 化学療法前後の輸液は、腎毒性予防に役立つ戦略である²²⁹。脱水を予防したり脱水治療に役立てたりするために、化学療法後に外来で（5～7 日間の）輸液が必要となることしばしばある。IP 化学療法と IV 化学療法のいずれを用いるかについては、依然として議論がある^{232,234-237}。

PS 不良の患者、合併症のある患者、IV 期の患者および高齢患者（65 歳以上）は、IP 療法や NCCN ガイドラインに記載されたその他の併用 IV

療法には耐えられない可能性がある。これらの患者には、プラチナ製剤（シスプラチンやカルボプラチンなど）の単剤療法がより適切となる場合がある。第 III 相ランダム化試験（MITO-7）では、進行した上皮性卵巣癌の女性を対象として、週 1 回のカルボプラチン/パクリタキセル投与が 3 週間毎の標準療法（カルボプラチン/パクリタキセルの静脈内投与）との比較で評価された²²²。2 つのレジメン間で PFS 中央値は同程度であった。週 1 回のカルボプラチン/パクリタキセルレジメンの方が副作用が少なく、患者の生活の質が良好であった。例えば、週 1 回のレジメンの投与を受けていた患者では、grade 3 または 4 の好中球減少が少なかった（399 例中 167 例 [42%] 対 400 例中 200 例 [50%]）。したがって、第 III 相試験である MITO-7 試験の結果²²²に基づき、高齢または PS 不良の患者にはこの週 1 回のカルボプラチン/パクリタキセルレジメンを考慮することができる。予想される化学療法の毒性に対処するためのアルゴリズムが利用可能である（NCCN Guidelines for Senior Adult Oncology を参照 [NCCN.orgで入手可能]）。

Armstrong らが発表した IP レジメンでは、至適（optimal）な debulking が得られた III 期患者で生存期間中央値が 65.6 カ月であったことが報告された^{182,194}。ある研究では、IP レジメンの投与を受けた残存病変のない III 期卵巣癌患者において全生存期間 110 カ月という結果が報告されている¹⁹⁴。別の研究では、IP 化学療法の各サイクルにより生存期間が改善することが示されている²³⁸。至適（optimal）な debulking が得られた II 期または III 期の原発性腹膜癌、卵管癌または MMMT の患者でも、IP 化学療法を考慮することができる^{212,233}。NCCN ガイドラインに上皮性卵巣癌に準じた治療が選択肢の 1 つと記載されている場合は、明細胞癌、粘液性癌、低異型度漿液性癌、類内膜癌、浸潤性インプラントを認める境界悪性上皮性腫瘍など、他の LCOH に対する選択肢として IP 化学療法を考慮することができる（まれな組織型の卵巣腫瘍に関する NCCN ガイドラインを参照）。上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性

腹膜癌または MMT 患者では、全例に対して手術前に IV/IP 併用化学療法がもたらす臨床的有益性について助言を与えるべきである^{181,239}。ある研究では、BRCA1 の異常発現を示す患者の場合、IP シスプラチン/パクリタキセルによる治療によって生存期間の延長が得られたことが報告されている²⁴⁰。最近の研究では、肉眼的病変をすべて切除した場合で生存期間は最も長くなったものの、debulking 後に残存病変（1～10mm）がみられた若年女性でも IP 化学療法が有益であったと報告された²⁴¹。

カルボプラチンを併用する dose-dense weekly パクリタキセル療法は、進行した上皮性卵巣癌の女性において、3 週間毎に投与を行う標準療法（すなわち、カルボプラチン/パクリタキセルの静脈内投与）と比較して、PFS（28 カ月対 17 カ月； $P=0.0037$ ）と全生存期間の両方を改善させることが実証されている（JGOG 3016）^{221,242,243}。全生存期間の中央値は dose-dense 群の 100.5 カ月（95%CI 65.2～∞）に対して従来療法群は 62.2 カ月（95%CI 52.1～82.6）であった（ハザード比 [HR] 0.79；95%CI 0.63～0.99； $P=0.039$ ）²⁴³。Dose-dense 療法の方が毒性は強く、標準療法を受けた患者よりも dose-dense パクリタキセル療法を受けた患者の方が治療を中止することが多かった。ある研究では、dose-dense weekly パクリタキセル療法は PFS を延長しなかったことが報告されている²⁴⁴。

当 NCCN 委員会は 2017 年版の更新に際し、II～IV 期の卵巣癌患者に対する一次治療における術後 IV 療法の新たな選択肢として、カルボプラチン/リポソーム化ドキソルビシンを追加した。このレジメンはカテゴリー 2A の推奨である。このレジメンは、III 期および IV 期の卵巣癌患者 820 例を対象としてカルボプラチン/リポソーム化ドキソルビシンとカルボプラチン/パクリタキセルを比較した第 III 相ランダム化試験の結果に基づいて追加された²¹⁵。カルボプラチン/リポソーム化ドキソルビシンとカルボプラチン/パクリタキセルで全生存期間の中央値に有意差は認

められなかった（61.6 カ月対 53.2 カ月；HR=0.89；95%CI 0.72～1.12； $P=0.32$ ）。毒性は両群で異なっていた。カルボプラチン/リポソーム化ドキソルビシンでは血液学的な有害作用が多くみられたが、神経毒性と脱毛症の発生が少なかったため、神経毒性のリスクが高い患者や脱毛を避けたいと願う一部の患者では、このレジメンが有用となる可能性がある。

血管新生阻害薬

第 III 相ランダム化試験（GOG 0218）で、ベバシズマブを併用するカルボプラチン/パクリタキセル療法による初回治療がカルボプラチン/パクリタキセル療法と比較された。初回治療と維持療法で継続的にベバシズマブが投与された患者では、化学療法単独の場合と比べて PFS の中央値が有意に延長した（14.1 カ月対 10.3 カ月； $P<0.001$ ）^{245,246}。ベバシズマブによる維持療法を受けなかった（初回治療のみで維持療法はプラセボ投与を受けた）患者を化学療法単独の場合と比較した場合（すなわち、ベバシズマブ/カルボプラチン/パクリタキセル対カルボプラチン/パクリタキセル）には、有意な PFS の延長はみられなかった。GOG 0218 試験では、生活の質の改善は認められなかった²⁴⁷。GOG 0218 試験で得られたデータの解析において、カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブによる初回治療が腹水のある患者で有益となる可能性が示唆されている²⁴⁸。ベバシズマブレジメンを受けた腹水のある患者では、化学療法のみの場合と比較して PFS（調整ハザード比 [AHR] 0.71；95%CI 0.62～0.81； $P<0.001$ ）および全生存期間（AHR=0.82；95%CI 0.70～0.96； $P=0.014$ ）が有意に改善した。

別の第 III 相ランダム化試験（ICON7）でも、初回治療におけるベバシズマブ/カルボプラチン/パクリタキセル療法の評価が行われた。ICON7 試験のデザインは、GOG 0218 試験のそれと異なっている（次の段落を参照）²⁴⁹。ICON7 試験の PFS データは GOG 0218 試験の知見を裏づけるものではあるが、有益性は中等度（PFS の 2.4 カ月の延長）とみられる

²⁴⁷。ICON7 試験のデータでは、予後不良の患者では全生存期間が延長するものの、試験対象集団全体では全生存期間は延長しないことが示唆されている²⁵⁰。ベバシズマブ投与と化学療法を受けた予後不良の患者では、化学療法単独の場合と比較して全生存期間が延長した（restricted mean survival time はベバシズマブ併用群 39.3 ヶ月 [37.0~41.7]、化学療法単独群 34.5 ヶ月 [95%CI 32.0~37.0]； $P=0.03$ ）。

カルボプラチン/パクリタキセル療法による初回化学療法に対するベバシズマブの追加とそれに引き続く維持療法としてのベバシズマブの使用は、カテゴリ2B の推奨である（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「II~IV 期に対する初回化学療法/初回補助化学療法レジメン：卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌」を参照）^{250,251}。一部の委員は、上記 2 つの第 III 相ランダム化試験（GOG 0218、ICON7 試験）において試験対象集団全体での全生存期間の統計学的に有意な延長や生活の質の改善が認められなかったことから、卵巣癌患者の初回化学療法にはベバシズマブを追加すべきでないと考えている^{246,247,249,251-254}。カテゴリ2B の推奨は、その介入が適切であるとの考えに同意する委員が全員ではないが多い（50%以上 85%未満）ことを意味するという点に注意すべきである。

当 NCCN 委員会は、初回化学療法とその後の維持療法でベバシズマブを使用する場合は GOG 0218 または ICON7 レジメンのどちらかをを用いることを推奨している（カテゴリ2B）（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「初回化学療法/初回補助化学療法レジメン：卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌」を参照）^{246,249}。GOG 0218 レジメンで唯一推奨（カテゴリ2B）されるのは、ベバシズマブ継続レジメン（カルボプラチン/パクリタキセルによる初回治療と維持療法でベバシズマブを併用）である²⁴⁶。進行中の臨床試験では、卵巣癌治療における血管新生阻害薬の役割についてさらに調査が行われており、NCCN 委員会は、初回治療時と再発時のいずれの状況でも、こうした臨床試験への参加を奨励している²⁵⁵。

寛解後の治療

パクリタキセル（カテゴリ2B）は、一次治療後に臨床的完全寛解が得られた II~IV 期の上皮性卵巣癌、卵管癌および原発性腹膜癌患者に対する寛解後の治療選択肢である。GOG 178 試験の結果によれば、維持療法（または寛解後の治療）の役割は付加的なものである。この試験では、初回化学療法後にパクリタキセル（135~175mg/m²を 4 週間毎に 12 サイクル）を 3 ヶ月間または 12 ヶ月間追加投与する群に患者を無作為に割り付けた²⁵⁶。発表された研究では、患者に 175mg/m²が投与されていた。計画では、用量を 135mg/m²に減じるはずであったが、低用量での治療が行われる前に試験は中止になった。この試験の結果からは、12 ヶ月間の治療により PFS が延長される可能性が示唆される（28 ヶ月対 21 ヶ月）。寛解後のパクリタキセル療法には末梢神経障害との関連が報告されており、また PFS を延長させるのみで全生存期間は延長させないため、カテゴリ2B の推奨事項としている²⁵⁷。別の研究では、寛解後のパクリタキセル療法は有益ではないことが示唆されている²⁵⁸。

パゾパニブ（カテゴリ2B）は、II~IV 期の上皮性卵巣癌、卵管癌または原発性腹膜癌で一次治療後に臨床的完全寛解を得た患者に対する寛解後の治療選択肢である。この推奨は、パゾパニブによる治療を受けた患者においてプラセボとの比較で PFS の延長（17.9 ヶ月対 12.3 ヶ月）を示した第 III 相ランダム化試験の結果に基づくものである²⁵⁹。FDA はこの適応を承認しておらず、また全生存期間には改善が認められず、パゾパニブ群に grade 3 または 4 の高血圧といった毒性の増加が認められたことから、寛解後の治療におけるパゾパニブの推奨度はカテゴリ2B としている。サブセット解析により、東アジア人の卵巣癌患者では寛解後の治療におけるパゾパニブの有効性が他の集団と比べて低くなる可能性が示唆されているが、被験者数が限られていたため、全生存期間に関するデータは得られなかった²⁶⁰。

最初に化学療法/ベバシズマブレジメンを用いる場合は、一次治療としての全身療法の終了後もベバシズマブを継続してよいが、最初の治療に他のレジメンを用いた場合に維持療法としてベバシズマブを導入することを支持したデータは得られていない。

薬物反応

事実上すべての薬剤には、投与中または投与後に有害反応（infusion reaction またはアレルギー）を引き起こす可能性がある²⁶¹⁻²⁶⁵。婦人科腫瘍の治療において有害反応を引き起こすことが多い薬剤としては、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、リポソーム化ドキソルビシン、オキサリプラチン、パクリタキセルなどが挙げられる。薬物反応は、これらの薬剤の IV 投与、IP 投与のいずれでも起こりうる²⁶⁶。これらの薬物による有害反応の大半は、軽度の infusion reaction（皮膚反応、心血管反応、呼吸または咽喉絞扼感など）であるが、より重度のアレルギー反応（すなわち生命を脅かすアナフィラキシー）が発生する場合もある^{267,268}。Infusion reaction はパクリタキセルで出現しやすいが²⁶⁹、軽度のものはリポソーム化ドキソルビシンでも生じる²⁷⁰。アレルギー反応（真の薬物アレルギー）はプラチナ製剤（カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン）で起こりやすい^{269,271}。

軽度、重度および生命を脅かす反応の管理方針について、アルゴリズムが提示されている（NCCN 卵巣癌ガイドラインの「薬物反応の取扱い」を参照）²⁷²。それらの薬物反応管理アルゴリズムは、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、リポソーム化ドキソルビシン、オキサリプラチンまたはパクリタキセルの投与を受けている他の婦人科癌（子宮頸癌、外陰癌、子宮悪性腫瘍など）の患者にも有用である。一般的には、反応が生じた患者では投与を中止すべきであり、その後の管理方針がアルゴリズムに示されている。急性心臓呼吸停止を来した患者については、標準的な蘇生手順（二次循環救命処置 [ACLS]）に従うべきである²⁷³⁻²⁷⁶。

アレルギー反応が生じた患者には、種々のプロトコルによる脱感作療法が発表されている^{262,265,277,278}。安全性を最大限高めるために、脱感作を集中治療室で行うこともある^{265,278}。ほぼすべての患者（約 90%）が脱感作される²⁶⁵。生命を脅かす重度の反応については、アレルギー専門医や脱感作の専門知識を有する専門医の監督と指導を受けない限り、当該薬剤を再投与してはならない。軽度のアレルギー反応が疑われ、当該薬剤の再投与が適切である場合には、症状が消失していたとしても脱感作療法を施行すべきである²⁶³。過去に薬物反応を起こした患者では、投与の度に脱感作を行わねばならない²⁷⁹⁻²⁸¹。データによると、カルボプラチンに対する過敏反応は、注入時間を延長した投与スケジュールと前投薬の採用によって発生回数を減らせる可能性のあることが示唆されている^{282,283}。皮膚テストは偽陰性結果を伴う^{284,285}。

放射線療法

全腹部照射については、NCCN 加盟施設では上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌に対してほとんど施行されていないことから、NCCN 卵巣癌ガイドラインの推奨治療には収載されなかった。症状緩和目的の局所放射線療法は再発患者の症状制御の選択肢である（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則：容認される再発治療（卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌）」を参照）²⁸⁶⁻²⁹⁰。放射線照射を受ける患者では腔狭窄が起こりやすく、これによって性的機能が障害される恐れがある²⁹¹。腔狭窄の予防や治療には腔拡張器が用いられる。拡張器の使用は放射線療法終了後 2～4 週間で開始でき、期間に制限はない²⁹²。

初回治療後の推奨事項

初回治療（例えば、手術と引き続く化学療法）後に、患者の臨床評価を再度行うとよい。初回治療後に癌が進行した証拠がない（すなわち

臨床的完全寛解に至った) 患者には、フォローアップしながらの経過観察が推奨される(本考察の「フォローアップの推奨事項」を参照)

(NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「モニタリング/フォローアップ」も参照)。その他の選択肢については後述する。初回治療で進行、不変または安定となった患者には、セカンドラインのアプローチで治療を行うとよい。(本考察の「再発例」を参照)(NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「持続病変または再発に対する治療」を参照)^{293,294}。本 NCCN ガイドラインでは、すべての患者に対して症状管理、支持療法および長期健康管理を行うことを推奨している。適応があれば、緩和ケアの評価のために患者を紹介すべきである(NCCN Guidelines for Palliative Care および NCCN Guidelines for Survivorship を参照 [NCCN.orgで入手可能])。本 NCCN ガイドラインではまた、卵巣癌、卵管癌または原発性腹膜癌の患者はすべて遺伝学的リスク評価のために紹介することも推奨している(NCCN「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」ガイドラインと NCCN「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」ガイドラインを参照 [NCCN.orgで入手可能])^{295,296}。遺伝カウンセリングへの紹介のために初回治療を遅らせてはならない。

初回治療で臨床的完全寛解に至った進行癌患者(II~IV 期)の管理には、経過観察のみとする、臨床試験に参加する、寛解後の全身療法(カテゴリー2B)²⁵⁶などの選択肢がある(NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「二次補助療法」を参照)。当 NCCN 委員会は、II~IV 期の管理について寛解後のパクリタキセルまたはパゾパニブ投与(カテゴリー2B)を推奨している(本考察の「寛解後の治療」を参照)²⁵⁹。前述のように、寛解後のパクリタキセルまたはパゾパニブ投与は初回化学療法後に施行した場合に PFS を延長する。推奨されるパクリタキセルを

使用する場合のレジメンは、135~175mg/m²を4週間毎に12サイクルである²⁵⁶。臨床的完全寛解は疾患の明確な証拠がない場合と定義されることに留意すること^{293,294}。

維持療法としてのベバシズマブの使用(カテゴリー2B)については、前の節で考察しており、ベバシズマブを含む初回化学療法後の使用により、中等度の PFS 延長が示されている(本考察の「血管新生阻害薬」を参照)。ベバシズマブを含むレジメンによる初回治療を受けなかった患者には、ベバシズマブによる維持療法は推奨されない。

フォローアップの推奨事項

初回治療後には臨床所見(骨盤痛、体重減少など)、生化学検査(CA-125 濃度の上昇)または画像検査によって、癌の再発が判明する場合がある。病期に関係なく完全奏効が得られた卵巣癌(もしくは卵管癌または原発性腹膜癌)患者では、初回の手術および化学療法終了後に再発をモニタリングするため、経過観察によるフォローアップが標準的な管理方針となる。モニタリングに関する推奨事項はアルゴリズムに記載されており、LCOH の一部にも適用される(NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「モニタリング/フォローアップ」を参照)。臨床的に適応があれば、胸部/腹部/骨盤 CT、MRI、FDG-PET/CT、FDG-PET(頭蓋底から大腿中部)、ならびに胸部 X 線を指示し、画像検査は禁忌がない限り造影剤を用いて施行する²⁹⁷⁻³⁰⁰。再発を示唆する徴候および症状(例えば、骨盤痛、腹部膨満感、早期満腹感、閉塞、体重減少、疲労)について、患者の教育を行うべきである。妊孕性温存手術を受けた患者には、適応がある場合は腹部および骨盤超音波検査によるモニタリングを行うとともに、出産終了後には手術の完遂(カテゴリー2B)を検討すべきである。当 NCCN 委員会は 2017 年版の更新

（第 1 版）に際し、長期健康管理の推奨を追加した（NCCN Guidelines for Survivorship を参照 [NCCN.orgで入手可能]）。

CA-125 濃度が病初期から高値であった場合は、CA-125 や他の腫瘍マーカーを測定することが推奨される。欧州の多施設共同試験において、初回治療後の卵巣癌再発のモニタリングにおける CA-125 の利用が評価された^{301,302}。このデータからは、再発に対する早期治療（検出可能濃度の CA-125 を根拠に無症状の患者に実施）は生存の改善とは関連せず、生活の質の低下と関連することが示唆される³⁰³。SGO が発表した推奨では、サーベイランス目的での CA-125 濃度の測定は任意であると明記されている²⁹⁹。当 NCCN 委員会は、この欧州の試験には限界があり、CA-125 値のモニタリングの賛否について患者と主治医とで話し合いを行うべきであると考えている。それに加えて、患者はモニタリングをやめたがらないようである³⁰⁴。この試験については、他稿でより仔細に論じられている³⁰⁵⁻³⁰⁷。

上昇する CA-125 濃度の取扱い

臨床的完全寛解に至った患者の取扱いについては、いくつかの議論がある。その中には（ルーチンのモニタリングやフォローアップで）CA-125 濃度の上昇が判明したものの内診や胸部/腹部/骨盤 CT などの評価が陰性で再発による徴候や症状（例えば、骨盤痛、腹部膨満感、閉塞）が認められない患者が含まれる³⁰⁸。化学療法を受けたことがない患者は新規に診断された患者に対する推奨に従って扱うべきで、臨床的に適切な画像検査や surgical debulking を実施して、前述の通りに治療すべきである（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「初回治療」を参照）。

再発治療とは、再発患者における腫瘍量の低減や症状の管理、生存期間の延長、生活の質の向上などを目的として実施される薬物、放射線、その他の方法による治療を指す。CA-125 濃度の上昇（すなわち、生化学的再発）が確認されてから臨床的に再発を認めるまでの期間の中央値は 2～6 ヶ月である。データによると、生化学的再発後の速やかな治療は有益でない可能性が示唆されている。そのため本 NCCN ガイドラインでは、速やかな治療の推奨度はカテゴリー 2B とされている³⁰¹。生化学的再発を来した段階で推奨される選択肢には、臨床試験への登録と、臨床症状が出現するまでの治療延期（すなわち、経過観察）、または速やかな治療（カテゴリー 2B）などがある（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「再発例」を参照）。タモキシフェンを始めとする他のホルモン様作用物質は、プラチナ製剤ベースの化学療法後に進行した再発患者に一定の奏効率を示すことから³⁰⁹、再発を示す所見が CA-125 濃度の上昇のみ³¹⁰の患者にしばしば使用される³¹¹。こうした臨床状況においては、タモキシフェンや他のホルモン製剤、それ以外の再発治療が容認される推奨治療である（いずれもカテゴリー 2B）。

再発例

1) 連続する 2 種の化学療法レジメンの後で進行がみられ臨床効果が一度も認められない（難治性）患者や³¹²、2) 6 ヶ月未満の間に癌が再発した（プラチナ製剤抵抗性）患者のいずれも予後は不良である。一般に、進行は RECIST 基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumor）を用いて定義されることに留意すべきである^{293,294}。当委員会は、この患者群に有効な薬剤を明らかにするための臨床試験が重要であることを強調した^{313,314}。こうした患者は初回導入療法に抵抗性を示しているため、プラチナ製剤やパクリタキセルによる再治療は概して推奨されない。当委員会は、プラチナ製剤による再治療は推奨していないが、パクリタキセルの投与スケジュールの変更により二次奏効を得られる

場合があると認識している^{315,316}。再発患者に何らかの薬剤を投与する際には、臨床医はその薬剤の代謝について熟知し、患者が治療候補として適切である（例えば、十分な腎機能や肝機能が備わっている）と確信できてから投薬を行うべきである。術後化学療法は臨床的判断に基づいて選択しなければならない。

プラチナ製剤抵抗性を示す患者や部分奏効が得られた II～IV 期の患者に対する治療選択肢には、臨床試験への参加、再発治療（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「容認される再発治療」を参照）³¹⁷、支持療法（NCCN Guidelines for Palliative Care を参照 [NCCN.org で入手可能]）などがある。緩和ケアの施行は疾患経過の様々な段階で適切となるが、継続的な全身療法を受けている可能性のあるプラチナ製剤抵抗性の患者では、緩和ケアのための評価が特に適切となる。初回化学療法後 6 カ月以上経過してから再発した患者は「プラチナ製剤感受性」と呼ばれる^{318,319}。プラチナ製剤感受性患者における初回再発時には、合計 6 サイクルのプラチナ製剤ベースの多剤併用化学療法が望ましいが（カテゴリー1）（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「持続病変または再発に対する治療」を参照）、その他の再発治療も選択肢となる^{319,320}。考えられるレジメンについては次節で述べる（本考察の「容認される再発治療」を参照）。

卵巣癌患者には、しばしば複数コースの再発治療が実施される。連続的に複数コースの化学療法を受ける患者は、過剰な毒性が生じて一次治療の再発治療で使用する用量に不耐性を示す場合があるので、注意すべきである。よって、用量を選択する際には臨床的に判断を下すことよい（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則」を参照）。一部の患者を対象に実施できる補助的な姑息手術や支持療法の手技については、アルゴリズムに要約する（NCCN 上皮性卵巣癌ガイ

ドラインの「手術の原則」を参照）³²¹⁻³²⁶。長期（6 カ月以上）の無病期間の後に再発した（すなわち、放射線学的再発や臨床的再発）患者には、secondary cytoreductive surgery を考慮する場合がある^{164,327-332}。あるメタアナリシスでは、debulking を完遂した再発患者では生存期間の延長が認められることが示唆されている¹⁶⁵。無病期間については確立されていないが、手術が検討されるまでに少なくとも 6 カ月が経過しているべきであるという意見で当委員会は一貫している^{145,333}。

同等の化学療法が複数選択できる状況での参考とするために、化学療法感受性/抵抗性を調べるアッセイやその他のバイオマーカーアッセイが一部の NCCN 加盟施設で用いられているが、それらを標準的な化学療法の代わりに採用するには、現在のエビデンスレベル（カテゴリー3）では不十分である^{334,335}。再発例に対する化学療法のレジメンを in vitro の抗癌剤感受性試験で選択する方法については、このようなアプローチの有効性を実証するのが難しいことから、当 NCCN 委員会は推奨されるべきでない（カテゴリー3）と感じている。ASCO もまた、臨床試験での実施を除いて、化学療法感受性/抵抗性アッセイの使用を推奨していない³³⁶。カテゴリー3の推奨については、その介入に関して大きな見解の不一致があることが反映されているという点に留意すること。カテゴリー3の介入をガイドラインに含めるためには、少なくとも 3 つの NCCN 加盟施設の同意が必要であり、そうでなければ削除される。

初めにどのレジメンを選択するかにかかわらず、2～4 サイクル（薬剤によって異なる）の化学療法に続いて再評価を行い、化学療法が有益であったかを判定するとよい。連続する 2 つの化学療法レジメンで最初の進行がみられ、なおかつ臨床的な有益性の証拠が認められない患者では、追加治療が有益とならない可能性がある³¹²。支持療法、追加

治療、臨床試験のいずれを行うかは、症例に応じて判断すべきである。症状を引き起こしている個々の病変部位に合わせて照射ポートを個別化する場合には、局所放射線療法も有効な緩和療法となりうる^{286,287}。

容認される再発治療

NCCN 委員会は、再発卵巣癌に対して選択すべき治療法として単一の治療薬を推奨することは現時点では行うべきでないと感じている。専門家の意見では、主として毒性の低さやわずかに高い有効性を理由に、いくつかのレジメンおよび薬剤が望ましいとされる（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則：容認される再発治療」を参照）²¹⁰。再発卵巣癌の化学療法に関するメタアナリシスが 2007 年に発表された³¹⁸。再発治療とは、初回治療後の臨床評価、生化学検査または画像検査で再発所見が認められた場合に、症状の管理や生存期間の延長、生活の質の向上などを目的として実施される治療（例えば、薬物、放射線、その他の治療法）を指す。

望ましい治療法

再発例の治療に関する当 NCCN 委員会のコンセンサスをアルゴリズムで要約している（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則：容認される再発治療」を参照）。プラチナ製剤感受性の再発例に対しては、合計 6 サイクルのプラチナ製剤ベースの多剤併用化学療法が推奨される（カテゴリー1）（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「持続病変または再発に対する治療」を参照）^{318,319}。多剤併用療法に耐えられない患者のプラチナ製剤感受性を示す癌には、カルボプラチンまたはシスプラチンの単剤療法が望ましい^{319,337,338}。プラチナ製剤感受性の再発例に選択される薬剤の組み合わせには、カルボプラチン/パクリタキセル（カテゴリー1）³¹⁹、カルボプラチン/リポソーム化ドキソルビシン（カテゴリー1）³³⁹⁻³⁴¹、カルボプラチン/weekly パクリタキセル²²¹、カルボプラチン/アルブミン結合パクリタキセル（タキサン系薬剤に対する過敏症がある場合）、カルボプラチン/ドセタキセル^{342,343}、カルボプラチン/ゲムシタ

ビン（PFS を改善することが立証されている）^{319,337,338}、シスプラチン/ゲムシタビン、カルボプラチン/ゲムシタビン/ベバシズマブ³³⁷ などがある。

カルボプラチン/リポソーム化ドキソルビシンに対するカテゴリー1 の推奨は、最近のデータと当委員会の統一したコンセンサスに基づくものである^{339,340,344-347}。カルボプラチン/リポソーム化ドキソルビシンはカルボプラチン/パクリタキセルと同等であるが、毒性プロファイルはそれぞれで異なる。忍容性はカルボプラチン/リポソーム化ドキソルビシンの方が良好であり、カルボプラチン/リポソーム化ドキソルビシンよりもカルボプラチン/パクリタキセルによる治療の方が中止される頻度が高い傾向がある。ベバシズマブとの併用など、他の併用レジメンについては以降の段落で考察する。当 NCCN 委員会は 2017 年版の更新（第 1 版）に際し、タキサン系薬剤に対する過敏症が確認されたプラチナ製剤感受性の患者に対する再発治療として、カルボプラチン/アルブミン結合パクリタキセルの推奨（カテゴリー2A）を追加した。プラチナ製剤感受性の患者を対象としたカルボプラチン/ナブパクリタキセルの第 II 相試験の予備的データでは、全奏効率が 79%、完全奏効率が 39%（38 例中 15 例）という結果であった³⁴⁸。婦人科腫瘍患者を対象として最近実施されたカルボプラチン/アルブミン結合パクリタキセルの試験では、卵巣癌患者は 22 例登録されたが、同レジメンの忍容性は良好で、過敏反応が発現した被験者はいなかった³⁴⁹。

プラチナ製剤抵抗性の癌には、プラチナ製剤以外の薬剤またはレジメンが望ましい（ドセタキセル、経口エトポシド、ゲムシタビン、weekly パクリタキセル±パゾパニブ、リポソーム化ドキソルビシン±ベバシズマブ、weekly パクリタキセル/ベバシズマブ、ノグテカン±ベバシズマブ）。一般的には単剤での逐次療法が用いられる^{350,351}。第 II 相試験（MITO-11）では、プラチナ製剤で抵抗性または無効となった進行卵巣癌患者を対象として weekly パクリタキセル±パゾパニブが評価された³⁵⁰。そのデータによれば、パクリタキセル/パゾパニブ群ではパクリタキセ

ル単独群と比較して PFS が延長した（中央値 6.35 カ月 [95%CI 5.36～11.02] 対 3.49 カ月 [2.01～5.66] ; HR=0.42 [95%CI 0.25～0.69] ; $P=0.0002$ ）。ベバシズマブとの併用レジメン（AURELIA 試験）については、本考察の後半に記載している（本考察の「ベバシズマブ」を参照）。プラチナ製剤抵抗性の患者に対して多剤併用療法の方が単剤療法より望ましいということはない。当 NCCN 委員会は 2017 年版の更新（第 2 版）に際し、プラチナ製剤感受性の再発例に対して、特に初回再発時には、プラチナ製剤を含む多剤併用レジメンを推奨するという脚注を追加して、この点を明確にした。

薬剤別の奏効率はいずれも同程度とみられ、ノギテカン 20%³⁵²、ゲムシタビン 19%^{353,354}、リポソーム化ドキシソルビシン 26%³⁵³⁻³⁵⁵、経口エトポシド 27%³⁵⁶ である。プラチナ製剤抵抗性を示す患者での奏効率は、ドセタキセルで 22%、weekly パクリタキセルで 21%である^{315,357,358}。ノギテカンは週 1 回レジメンの方が 1 日 1 回投与より毒性が低いことが示唆されている^{359,360}。プラチナ製剤抵抗性の患者では、緩和化学療法が症状の軽減につながることを示されている³⁶¹。

有効である可能性があるその他の薬剤

有効である可能性があるその他の薬剤としては、altretamine、カペシタビン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、イホスファミド、イリノテカン、メルファラン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル（すなわち、ナブパクリタキセル）、ペメトレキセド、ビノレルビンなどが挙げられる（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則：容認される再発治療」を参照）^{358,362-366}。ナブパクリタキセルの全奏効率は 64%である³⁶⁷。ビノレルビンの奏効率は 20%である^{368,369}。Altretamine の奏効率は 14%³⁷⁰、イホスファミドの奏効率は 12%であるが³⁷¹、パクリタキセル無効患者でのこうした薬剤の使用について得られている情報は少ない。プラチナ製剤抵抗性患者でのペメトレキセドの奏効率は 21%である^{315,357,358}。患者によってはパクリ

タキセル、ナブパクリタキセルおよびオキサリプラチンの単剤投与が可能である^{256,319,357,372}。カペシタビンは、プラチナ製剤やタキサン系薬剤に抵抗性を示す患者に有効である³⁷³。シクロホスファミドやメルファランといった他のアルキル化剤も使用できる^{216,374}。さらに、細胞傷害性薬剤のレジメンに耐えられない患者や無効であった患者では、タモキシフェン、アロマターゼ阻害薬（アナストロゾール、レトロゾールなど）、酢酸リユープロレリン、megestrol acetate などの他の薬剤によるホルモン療法が依然として現実的な治療選択肢となっている³⁷⁵⁻³⁸¹。プラチナ製剤抵抗性の患者を対象とした新しい治療薬の研究が進行中である³⁸²。当 NCCN 委員会は、初回治療で完全奏効が得られた患者の再発後に有効となりうる分子標的療法として、パゾパニブの単剤投与も推奨している（カテゴリー 2B）³⁸³。36 例を対象とした第 II 相試験では、全奏効率が 18%であったが、一部の患者（8%）で grade 3 の ALT および AST 値の上昇が認められた。

ベバシズマブ

第 II 相試験の結果に基づき、再発患者（特に腹水を認める患者）にはベバシズマブ単剤が望ましい選択肢であると当委員会は感じており、これを反映してプラチナ製剤感受性またはプラチナ製剤抵抗性の患者に対するベバシズマブ単剤の推奨度はカテゴリー 2A としている^{111,351,384,385}。ベバシズマブ単剤での奏効率は約 20%であるが^{111,247,384,386-388}、高血圧、動脈血栓、腸管穿孔を引き起こす恐れがある。ベバシズマブを含む多剤併用とベバシズマブ単剤は、消化管穿孔のリスクが高い患者では禁忌である^{389,390}。当 NCCN 委員会は 2017 年版の更新（第 2 版）に際し、ベバシズマブによる治療歴がある患者の再発治療（単剤または多剤併用療法）でのベバシズマブの有効性を示したデータは限られているとの脚注を追加した。当 NCCN 委員会は、初回再発時に以降の段落に記載する化学療法/ベバシズマブレジメンで反応が得られた

場合には、進行または許容できない毒性が生じるまでベバシズマブ単剤での維持療法を継続できることを明記した脚注を新たに追加した（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則：容認される再発治療」を参照）。

いくつかの第 III 相ランダム化試験では、再発卵巣癌を対象にベバシズマブを含む多剤併用療法が評価された（例えば、AURELIA、OCEANS）^{389,391}。AURELIA 試験では、進行したプラチナ製剤抵抗性卵巣癌患者を対象として、ベバシズマブと化学療法（リポソーム化ドキソルビシン、weekly パクリタキセル、ノグテカンのいずれか）の併用が化学療法単独との比較で評価された。ベバシズマブ/化学療法を受けた患者では主要エンドポイントの PFS が 6.7 カ月であったのに対し、化学療法単独群では 3.4 カ月であった。全生存期間中央値はベバシズマブ/化学療法群の 16.6 カ月に対し、化学療法単独群では 13.3 カ月であった。全生存期間で見た HR は 0.85（95%CI 0.66～1.08； $P < 0.174$ ）であった。ベバシズマブ群では高血圧および蛋白尿（grade 2 以上）が多くみられた。またベバシズマブ群では 2.2%の患者で消化管穿孔が生じた。当 NCCN 委員会は現在では、AURELIA 試験の結果に基づき、プラチナ製剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対して weekly パクリタキセル/ベバシズマブ、リポソーム化ドキソルビシン/ベバシズマブ、ノグテカン/ベバシズマブの使用を推奨する^{389,392}。

第 III 相ランダム化試験である OCEANS 試験では、ベバシズマブ投与歴のないプラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者を対象として、カルボプラチン/ゲムシタビンとベバシズマブ+カルボプラチン/ゲムシタビンが評価された。この OCEANS 試験では、化学療法/ベバシズ

マブ群の PFS が化学療法単独群と比べて延長した（12.4 カ月対 8.4 カ月、 $P < 0.0001$ ）³⁹¹。最終的な生存解析では、化学療法単独群との比較で化学療法/ベバシズマブ群に全生存期間の延長は示されなかった（ベバシズマブ/化学療法群 33.6 カ月、化学療法単独群 32.9 カ月；HR = 0.95； $P = 0.65$ ）³⁹³。化学療法/ベバシズマブ群では 2 例で消化管穿孔が発生した。また、化学療法/ベバシズマブ群の 1 例が頭蓋内出血により死亡した。当 NCCN 委員会は 2017 年版の更新に際し、臨床での使用経験に基づき、カルボプラチン/ゲムシタビン/ベバシズマブの推奨度を（カテゴリー2B から）カテゴリー2A に変更した。ただし、このベバシズマブ併用レジメンよりもカテゴリー1のレジメンの方が推奨される。また、消化管穿孔リスクがある患者では、カルボプラチン/ゲムシタビン/ベバシズマブは推奨されない。

最近の第 III 相ランダム化試験（GOG-0213）では、プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者を対象として、カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブによる多剤併用療法が評価された³⁹⁴。化学療法/ベバシズマブを受けた患者では、化学療法単独と比較して全生存期間の中央値がわずかに延長した（42.2 カ月 [95%CI 37.7～46.2] 対 37.3 カ月 [32.6～39.7]；HR = 0.829；95%CI 0.683～1.005； $P = 0.056$ ）。両群とも大半の患者（化学療法/ベバシズマブ群 96% [325 例中 317 例] 対化学療法単独群 86% [332 例中 282 例]）で grade 3 以上の有害事象が発生し、なかでも最も多かった有害事象は高血圧、疲労、蛋白尿であった。治療関連死は、ベバシズマブ群では 9 例（3%）、化学療法単独群では 2 例（1%）がみられた。当 NCCN 委員会は 2017 年版の更新に際し、本試験の結果に基づき、カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブを有効である可能性があるレジメンとして追加した。

PARP 阻害薬

オラパリブ

データで、PARP（ポリ ADP-リボースポリメラーゼ）阻害薬のオラパリブ（AZD2281）が、特にプラチナ製剤感受性癌の患者に有効であることが示唆されている（BRCA1 変異や BRCA2 変異を有する者で BRCA 陰性患者よりも高い奏効率を示す）^{351,395-399}。プラチナ製剤抵抗性またはプラチナ製剤無効の患者では、オラパリブの奏効率は低い^{396,398}。ある試験により、再発進行卵巣癌患者を対象にオラパリブが評価された。全奏効率は 34%（完全奏効 2% および部分奏効 32%）であった^{400,401}。FDA は、3 ライン以上の化学療法を受け、BRCA の生殖細胞系列変異を有する進行卵巣癌患者を対象としてオラパリブを承認した^{401,402}。この試験の結果と FDA の承認に基づき、当 NCCN 委員会は、3 ライン以上の化学療法を受け、かつ BRCA の生殖細胞系列変異（FDA に承認された検査または CLIA 認定施設で実施された他の有効な検査を用いて発見されたもの）を有する進行卵巣癌患者（プラチナ製剤感受性または抵抗性）に対する再発治療としてオラパリブ単剤を推奨している⁴⁰³。

最近の第 III 相ランダム化試験（SOLO2/ENGOT-Ov21）では、プラチナ製剤感受性の高異型度漿液性卵巣癌で 2 ライン以上の化学療法を受けた BRCA 変異を有する女性（n=295）を対象とする維持療法として、オラパリブ（錠剤）が評価された。この試験には高異型度類内膜癌、原発性腹膜癌、卵管癌の患者も登録された⁴⁰⁴。データによると、オラパリブ群（19.1 カ月 [95%CI 16.3~25.7]）ではプラセボ群（5.5 カ月 [5.2~5.8]）より PFS の中央値が有意に長かった（HR=0.30 [95%CI 0.22~0.41]； $P<0.0001$ ）。オラパリブによる維持療法を受けた患者では、プラセボ群より重篤な有害事象が多く認められた（18% [35/195] 対 8% [8/99]）。頻度が高かった重篤な（grade 3

以上）有害事象は、貧血（オラパリブ群 19% [38/195] 対 プラセボ群 2% [2/99]）、疲労または無力症（4% [8/195] 対 2% [2/99]）、好中球減少（5% [10/195] 対 4% [4/99]）であった。オラパリブ群の 1 例（1%）が投与に関連した有害事象（急性骨髄性白血病）により死亡した。FDA は最近、プラチナ製剤を含む化学療法で完全または部分奏効を得た後に上皮性卵巣癌、卵管癌または原発性腹膜癌が再発した女性に対する維持療法として、オラパリブ（錠剤）を承認した。

この試験（SOLO2/ENGOT-Ov21）の結果と FDA の承認に基づき、当 NCCN 委員会は 2017 年版の更新（第 3 版）から、2 ライン以上の化学療法を受けた卵巣癌患者に対する維持療法としてオラパリブ（錠剤）を考慮することを推奨している⁴⁰⁴。オラパリブについては、維持療法および再発治療での適応で、カプセル剤（FDA が最初に承認した剤形）から錠剤への移行が進んでいる点に留意すること。製剤により含量やバイオアベイラビリティが異なるため、オラパリブ錠（100mg および 150mg）をオラパリブカプセル（50mg）の代替として使用してはならない。

Rucaparib

Rucaparib も経口 PARP 阻害薬である⁴⁰⁵。最近の第 II 相試験（ARIEL2）では、プラチナ製剤感受性の卵巣癌患者に対する再発治療として rucaparib が評価された⁴⁰⁶。BRCA 変異を有する患者（n=40）（12.8 カ月 [95%CI 9.0~14.7]）では、野生型の患者（n=70）（5.2 カ月 [95%CI 3.6~5.5]）と比較して PFS が延長した（HR=0.27；95%CI 0.16~0.44； $P<0.0001$ ）。Rucaparib を服用した女性でみられた重篤な有害事象は、小腸閉塞（204 例中 10 例 [5%]）、悪性腫瘍の進行（10 例 [5%]）、貧血（9 例 [4%]）であった。試験期間中に 3 例が死亡したが（2 例は病勢進行、1 例は敗血症および病勢進行

がみられた)、投与と関連するとは報告されなかった。この試験の結果と FDA の承認に基づき、当 NCCN 委員会は、2 ライン以上の化学療法を受けた BRCA 変異（前述の通りに検出）を有するプラチナ製剤感受性または抵抗性の卵巣癌患者の再発治療として、rucaparib 単剤を推奨している^{406,407}。当 NCCN 委員会は、プラチナ製剤抵抗性の患者では適切な選択肢が少ないことから、rucaparib が望ましいと感じている。統合解析の結果、rucaparib での全奏効率はプラチナ製剤感受性の患者で 66% (52/79; 95%CI 54~76)、プラチナ製剤抵抗性の患者で 25% (5/20; 95% CI [9~49]) と報告された⁴⁰⁵。最近の第 I/II 相試験で、2~4 コースの治療を受けた BRCA 変異を有するプラチナ製剤感受性患者における奏効率が 59.5%と報告された⁴⁰⁵。

Niraparib

Niraparib はもう一つの経口 PARP 1/2 阻害薬である⁴⁰⁸。第 III 相試験 (NOVA) では、プラチナ製剤感受性卵巣癌の再発治療で反応が得られた患者において、維持療法としての niraparib が評価された⁴⁰⁸。当 NCCN 委員会は 2017 年版の更新 (第 1 版) に際し、治療効果を評価するために以前行った画像検査を繰り返すという推奨を追加した。Niraparib はプラセボと比較した場合、BRCA 変異の有無にかかわらず、PFS を延長することがデータにより示された。BRCA の生殖細胞系列変異がない患者では、niraparib の投与により PFS が延長した (12.9 カ月対 3.8 カ月)。生殖細胞系列 BRCA 変異を有する女性では、PFS の延長幅ははるかに大きかった (21.0 対 5.5 カ月) (HR=0.27; 95%CI 0.17~0.41)。Niraparib を服用した患者で多く報告された grade 3 または 4 の有害事象は、血小板減少 (33.8%)、貧血 (25.3%)、好中球減少 (19.6%) であった。この試験の結果と FDA の承認に基づき、当 NCCN 委員会は 2017 年版の更新 (第 1 版) から、プラチナ製剤を含む治療を 2 ライン以上受け、直近の再発治療で完全または部分奏効を

得たプラチナ製剤感受性の患者に対する維持療法として niraparib を推奨している^{408,409}。

まれな組織型の卵巣腫瘍 (Less Common Ovarian Histopathology)

LCOH には、癌肉腫 (MMMT)、明細胞癌、粘液性癌、低異型度 (grade 1) 漿液性/類内膜癌、境界悪性上皮性腫瘍、悪性性索間質性腫瘍、悪性胚細胞腫瘍などが含まれる (まれな組織型の卵巣腫瘍に関する NCCN ガイドラインを参照)⁴³。WHO による卵巣癌の完全な組織分類には様々な LCOH が記載されている (NCCN 卵巣癌組織型ガイドラインの「WHO 組織分類」を参照)¹。卵巣癌の AJCC/FIGO 病期分類は LCOH の病期分類にも使用される (NCCN 卵巣癌ガイドラインの表 1 およびその他の病期分類表を参照)。当委員会は、新規の治療アプローチが有望であることから、LCOH の治療標的となりうる経路を特定する価値があると考えている⁴³。しかしながら、その頻度の低さゆえ、これらまれな組織型に関するデータは限られており、前向きデータの収集は困難である。これらの患者では、適格な患者には臨床試験への参加が、臨床試験に不適格な患者には個別化した治療計画が現時点で最も適切な治療アプローチであると考えられる。高異型度漿液性卵巣癌に使用される様々な IV および IV/IP 化学療法レジメンについては、LCOH 患者にも推奨できる可能性があるが、データが限られているため、LCOH に対する推奨度はカテゴリ 2A に過ぎない。

推奨される精査

患者は診断のついていない骨盤内腫瘍に対する推奨事項や治療について、あるいは既に生検が実施された悪性卵巣腫瘍の取扱いについて、NCCN 加盟施設に相談することができる。そうした患者の多くは、別

の医療機関で手術を受けてから NCCN 加盟施設を受診する。組織学的に診断が確定していない骨盤内腫瘍を有する患者に対しては、アルゴリズムに記載したように評価と病期診断を行うべきである（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「精査」を参照）。LCOH は、骨盤内腫瘍の疑いに対する手術を行うまで診断できない場合が多い（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「初回治療」を参照）。したがって、LCOH に対する精査は、具体的な組織型を決定するために腫瘍マーカーを測定し、その他の検査を施行する以外は、他の組織型の卵巣癌に対する精査と同様である（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「精査」を参照）。腫瘍マーカーとしては、CA-125、インヒビン、 β -HCG、 α フェトプロテイン、癌胎児性抗原（CEA）などがある。骨盤内腫瘍を認める 35 歳未満の女性では、胚細胞腫瘍に対する評価として、また妊娠を除外するために、AFP 濃度を測定すべきである¹⁰⁵⁻¹⁰⁷。粘液性腫瘍に対しては、消化管原発のオカルト癌からの卵巣転移である可能性を判定するための消化管の評価が推奨される¹²²。妊孕性の温存を希望する患者では、凍結切片の術中評価が推奨される（次節を参照）。

手術

高異型度の漿液性上皮性卵巣癌や MMMT とは対照的に、その他の LCOH 患者の多くは早期の段階で受診する。それらの腫瘍は片側の卵巣に限局している場合もある。したがって、そのような患者の一部は妊孕性温存手術の適応となり、この手術は腹腔鏡下で施行できる（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「手術の原則」を参照）^{148,149,152,410-414}。手術中に採取した凍結切片の検査で明らかに早期の腫瘍または低リスク腫瘍（悪性胚細胞腫瘍、境界悪性上皮性腫瘍、I 期の上皮性卵巣腫瘍、I 期の粘液性腫瘍または I 期の性索間質性腫瘍）と判

定された場合には、妊孕性温存手術を施行してもよい（技術的に可能な場合）^{148,149,152,411-414}。妊孕性の温存を希望しない患者や、II 期、III 期、IV 期の上皮性卵巣癌の患者、II 期、III 期、IV 期性索間質性腫瘍の患者、あるいは MMMT の患者では、卵巣癌ガイドラインに従って包括的な外科的病期診断を行うべきである（NCCN 卵巣癌ガイドラインの「手術の原則」を参照）。

LCOH との診断を受けてから、患者が NCCN 加盟施設に紹介されることもある。推奨される初回手術は、具体的な組織診断に左右される。包括的な病期診断が行われ（GOG の外科的病期診断の基準を満たしており）、cytoreductive surgery が行われた患者が多い。「不十分な」病期診断（すなわち、子宮や卵巣が摘出されていない、大網が切除されていない、あるいは外科的病期診断が記録されていない）しか行われずに紹介されてくる患者もいる。

明細胞癌

明細胞癌は高異型度腫瘍と考えられ、他の LCOH よりも頻度が高い⁴¹⁵。大半の明細胞癌は WT1 およびエストロゲン受容体陰性である⁴¹⁵。NCCN ガイドラインで明細胞癌に対するアルゴリズムが提示されている（NCCN 明細胞癌ガイドラインと NCCN 卵巣癌組織型ガイドラインの「WHO 組織分類」を参照）¹。典型的には手術標本の病理学的分析後に明細胞癌と診断されることから、アルゴリズムに記載したように、疑わしいまたは触知可能な骨盤内腫瘍の精査は手術前に行う（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「精査」を参照）。

このような患者の初回治療は手術の完遂と包括的な病期診断であり、さらに続いて術後治療を行う（NCCN 明細胞癌ガイドラインを参

照)⁴¹⁶。IA～IC 期の明細胞癌には妊孕性温存手術は推奨されない。リンパ節郭清術は生存期間の延長につながることが示されている⁴¹⁷。明細胞癌にも高異型度漿液性卵巣癌および原発性腹膜癌の病期分類システムが用いられる（NCCN 卵巣癌ガイドラインの表 1 を参照）⁹³。リンチ症候群は類内膜癌、明細胞癌および漿液性癌のリスクを伴う¹⁷⁻¹⁹。IA～IC 期の患者に対して推奨される術後治療は、高異型度漿液性卵巣癌に使用される標準的なタキサン系+カルボプラチンレジメン（パクリタキセルまたはドセタキセル）の静脈内投与である⁴¹⁷。妊孕性温存手術および/または経過観察/モニタリングは、片側性の境界悪性明細胞腫瘍患者に対する選択肢の 1 つである（NCCN 境界悪性上皮性腫瘍〔低悪性度腫瘍〕ガイドラインを参照）。II～IV 期の明細胞癌患者に対する術後治療は、上皮性卵巣癌に使用される標準レジメン（例えば、カルボプラチン+パクリタキセル、ドセタキセルまたはリポソーム化ドキソルビシンの静脈内投与）である。進行した明細胞癌患者の予後は不良である^{416,417}。明細胞癌患者には 6 サイクルと 3 サイクルの術後化学療法が同等であることがデータから示唆されている^{220,418}。

粘液性癌

粘液性腫瘍は腹部および骨盤を占拠することもある非常に大きな嚢胞性腫瘍であるため、異様であり、このような臨床像は組織型が粘液性であることを示唆する。卵巣粘液性癌の患者は早期で診断されることが多く、予後は良好で、5 年無病生存率は約 80～90%である^{122,419}。粘液性腫瘍の女性は、高異型度腫瘍である漿液性卵巣癌の患者より若齢（20～40 歳）で受診するのが一般的である。NCCN ガイドラインが粘液性癌のアルゴリズムを提示している（NCCN 粘液性癌ガイドラ

インと NCCN 卵巣癌組織型ガイドラインの「WHO 組織分類」を参照）¹。当 NCCN 委員会は 2017 年版の更新（第 1 版）に際し、IA～IC 期の一部の患者に対する選択肢として妊孕性温存手術（未施行の場合）の推奨を追加した。

典型的には疑わしい骨盤内腫瘍に対する手術の後に粘液性癌と診断される（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「初回治療」を参照）。したがって、初回精査は他の組織型の卵巣癌と同じである（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「精査」を参照）。これらの患者の初回治療は、手術の完遂と包括的な病期診断であり、さらに続いて術後治療または経過観察を行う（NCCN 粘液性癌ガイドラインを参照）¹²²。粘液性卵巣腫瘍が疑われるか確定診断された患者の初回手術では、虫垂切除術も推奨される。I 期粘液性腫瘍の一部の患者では、妊孕性温存手術が選択肢の一つとなる（NCCN 境界悪性上皮性腫瘍〔低悪性度〕ガイドラインを参照）。粘液性癌にも高異型度漿液性上皮性卵巣癌および原発性腹膜癌の病期分類システムが用いられる（NCCN 卵巣癌ガイドラインの表 1 を参照）⁹³。

追加精査では、組織型が粘液性の患者を対象とする消化管の評価および CEA 値の測定を行い、これにより卵巣に転移した消化管原発のオカルト癌と卵巣原発の粘液性癌のいずれであるかを判定する（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「精査」を参照）¹²²。卵巣への転移の方が頻度が高く、卵巣原発の粘液性腫瘍はまれであるが、卵巣に転移した腺癌と原発性の粘液性癌を鑑別することは困難である⁴²⁰⁻⁴²²。PAX8 免疫染色が有用かもしれない⁴²⁰。

IA 期または IB 期の粘液性腫瘍は大半が良性または境界悪性であるため、該当する患者には術後の経過観察とモニタリングが推奨される^{122,415}。

IC 期の粘液性癌患者に対する術後の選択肢には、1) 経過観察、2) カルボプラチンとパクリタキセルまたはドセタキセルの静脈内投与、3) 5-FU/ロイコボリン/オキサリプラチン（消化管癌用のレジメン）、4) カペシタビン/オキサリプラチン（消化管癌用のレジメン）などがある¹²²。一部の医師は、卵巣の粘液性癌は消化管腫瘍と類似することから、消化管癌用のレジメンが適切と考えている⁴²³。II～IV 期の粘液性癌患者に対する術後の選択肢には、1) 上皮性卵巣癌用レジメンによる化学療法（例えば、カルボプラチン＋パクリタキセル、ドセタキセルまたはリポソーム化ドキシソルビシンの静脈内投与）、2) 5-FU/ロイコボリン/オキサリプラチン（消化管癌用のレジメン）、3) カペシタビン/オキサリプラチン（消化管癌用のレジメン）などがある。当 NCCN 委員会は 2017 年版の更新（第 1 版）に際し、粘液性癌に対する再発治療の選択肢として、1) 5-FU/ロイコボリン/オキサリプラチン±ベバシズマブ（ベバシズマブはカテゴリー 2B）と、2) カペシタビン/オキサリプラチンの推奨を追加した。

低異型度（grade 1）の漿液性/類内膜癌

当 NCCN ガイドラインでは、grade 1（低異型度）の漿液性癌/類内膜癌を対象とするアルゴリズムを提示している（NCCN grade 1（低異型度）漿液性癌/類内膜癌ガイドラインと NCCN 卵巣癌組織型ガイドラインの「WHO 組織分類」を参照）¹。類内膜癌は子宮内膜症に合併することがある^{424,425}。類内膜腺癌は通常、サイトケラチン 7（CK7）、PAX8、CA-125 およびエストロゲン受容体が陽性であり、大腸腺癌の転移病変は通常、CK20、CEA および CDX2 が陽性である⁴¹⁵。類内膜

腫瘍は性索間質性腫瘍とも外観がよく似ている⁴¹⁵。リンチ症候群は類内膜癌、明細胞癌および漿液性癌のリスクを伴う¹⁷⁻¹⁹。

低異型度（grade 1）漿液性癌の患者は、高異型度漿液性癌の患者と比べて、進行が緩徐で、受診年齢が低い場合が多いが、より進行した状態で受診することもある^{130,426}。低異型度漿液性癌は、典型的には高異型度漿液性癌に進行せず、これら 2 種類の腫瘍はかなり異なっている⁴³。漿液性癌は通常、WT1 とエストロゲン受容体が陽性である⁴¹⁵。

これらの患者に対する初回治療は手術の完遂と包括的な病期診断であり、さらに続いて術後治療または経過観察を行う。典型的には手術後に診断される（NCCN 低異型度 [grade 1] 漿液性癌/類内膜癌ガイドラインを参照）¹³⁰。低異型度（grade 1）漿液性/類内膜癌にも、高異型度漿液性卵巣癌および原発性腹膜癌の病期分類が用いられる（NCCN 卵巣癌ガイドラインの表 1 を参照）⁹³。境界悪性の漿液性腫瘍および類内膜腫瘍の患者では、妊孕性温存手術が選択肢の 1 つとなる（NCCN 境界悪性上皮性腫瘍 [低異型度] ガイドラインと NCCN 卵巣癌組織型ガイドラインの「WHO 組織分類」を参照）¹。低異型度（grade 1）の漿液性癌患者では化学療法に対する反応が不良であることが多いため、これらの患者には術前補助療法を推奨すべきでないと考える医師もいる¹³⁰。

IA 期または IB 期の患者に対しては、術後の経過観察およびモニタリングが推奨される。IC～II 期の患者に対する術後の選択肢には、1) カルボプラチンとパクリタキセルまたはドセタキセルの静脈内投与、2) 経過観察（カテゴリー 2B）、3) アナストロゾール、レトロゾール、リュ

ープロレリン、タモキシフェンなどのホルモン療法（ホルモン療法はすべてカテゴリ2B）などがある。III～IV 期の患者に対する術後の選択肢には、1) 上皮性卵巣癌に用いられるレジメンでの一次化学療法（例えば、カルボプラチン+パクリタキセル、ドセタキセル、リポソーム化ドキシソルビシンの静脈内投与）や 2) 前述のホルモン療法（カテゴリ2B）などがある（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則：初回化学療法/初回補助療法レジメン」を参照）^{130,427-429}。最近の研究では、手術およびプラチナ製剤を含む化学療法を受けた II～IV 期の低異型度漿液性卵巣癌に対して、ホルモン療法による維持療法が有用である可能性が示唆されたが、経過観察との比較で全生存期間の有意な改善は認められなかった（それぞれ 102.7 カ月対 115.7 カ月）^{130,430}。

悪性胚細胞腫瘍

この種の悪性腫瘍としては、未分化胚細胞腫（ディスジャーミノーマ）、未熟奇形腫、胎児性腫瘍、内胚葉洞（卵黄嚢）腫瘍などがある（NCCN 悪性胚細胞腫瘍および卵巣癌組織型ガイドラインの「WHO 組織分類」を参照）¹。これらは主に女児、青年女性および比較的若年の女性に発生し、しばしば I 期の段階で診断され、診断時の年齢中央値は 16～20 歳である^{431,432}。胚細胞腫瘍はこの年齢層の卵巣腫瘍の大半を占めている⁴³³。ブレオマイシン投与が考慮されている場合には、悪性胚細胞腫瘍に対して推奨される精査に肺機能検査を含めてもよいであろう（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「推奨される精査」を参照）^{105,434}。骨盤内腫瘍を認める若年女性（35 歳未満）では、AFP 濃度から胚細胞腫瘍の存在が判明することがある¹⁰⁵⁻¹⁰⁷。ただし、妊娠も除外する必要がある。性腺形成不全（Gonadal dysgenesis）は胚細胞腫瘍の危険因子である⁴³³。

悪性胚細胞腫瘍の予後は非常に良好である⁴³⁵。適切な治療後の 5 年生存率は 85%を超える^{431,436,437}。

治療

妊孕性の温存を希望する患者には、病期に関係なく、妊孕性温存手術が推奨される（NCCN 悪性胚細胞腫瘍ガイドラインを参照）^{152,432,437-440}。小児または青年に対する手術は、成人女性に対する手術と異なる場合がある（NCCN 卵巣癌ガイドラインの「手術の原則」を参照）。早期の胚細胞腫瘍の小児または青年では、包括的な病期診断を省略してもよい^{441,442}。妊孕性の温存を希望しない患者には、初回手術として手術の完遂と包括的な病期診断が推奨される（NCCN 悪性胚細胞腫瘍ガイドラインを参照）⁴³³。悪性胚細胞腫瘍の病期診断にも、高異型度漿液性卵巣癌および原発性腹膜癌の病期分類システムが用いられる（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの表 1 を参照）⁹³。包括的な外科的病期診断を行った後、I 期の未分化胚細胞腫または I 期の grade 1 未熟奇形腫の患者には、モニタリング下での経過観察が推奨される⁴⁴³。外科的病期診断が十分に行われなかった患者では、腫瘍の種類、画像検査および腫瘍マーカー検査（例えば、AFP、β-HCG）の結果、患者の年齢、妊孕性温存の希望の有無によって推奨される選択肢が異なってくる（NCCN 悪性胚細胞腫瘍ガイドラインを参照）。妊孕性温存手術を選択した患者には、必要に応じて超音波検査によるモニタリングを行うとともに、出産終了後には手術の完遂（カテゴリ2B）を検討すべきである。

欧州および小児科領域からの報告に基づき、I 期の未分化胚細胞腫または I 期かつ grade I の未熟奇形腫の患者に推奨される術後の選択肢は、サーベイランス下での経過観察である⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁷。IA 期または IB 期の小児または青年患者の一部には、経過観察または化学療法を考慮してもよ

い（NCCN 悪性胚細胞腫瘍ガイドラインを参照）^{432,444,446,448-450}。II～IV 期の悪性未分化胚細胞腫または未熟奇形腫の患者には、術後化学療法が推奨される（上皮性卵巣癌およびまれな組織型の卵巣腫瘍に関する NCCN ガイドラインの「全身療法の原則：悪性胚細胞腫瘍」を参照）。

1) 病期を問わない胎児性腫瘍または内胚葉洞腫瘍、2) II～V 期の未分化胚細胞腫、3) I 期かつ grade 2～3 または II～IV 期の未熟奇形腫のいずれかに該当する患者では、ブレオマイシン/エトポシド/シスプラチン（BEP レジメン）による術後化学療法を 3～4 サイクル施行することが推奨される（3 および 4 サイクルともカテゴリー2B）（上皮性卵巣癌およびまれな組織型の卵巣腫瘍に関する NCCN ガイドラインの「全身療法の原則：悪性胚細胞腫瘍」を参照）^{434,451-453}。ブレオマイシンの使用を検討する場合には、肺機能検査が推奨される^{434,436}。標準レジメンとしては、4 サイクルの BEP レジメンが推奨される（カテゴリー2A）。大半の臨床医は 3 week BEP レジメンの使用を避けるが、低リスク患者や I 期の患者では 3 week BEP レジメン（3 サイクル）が有用となる可能性があると考える医師もいる。ただし、これはカテゴリー2B の推奨である。低リスク腫瘍の同定には Memorial Sloan Kettering Cancer Center の基準が利用できる^{444,454-461}。IB～III 期の未分化胚細胞腫を有し毒性を最小限に抑えることが不可欠な特定の患者には、3 コースのエトポシド/カルボプラチン療法が利用できる（カルボプラチン 400mg/m² [AUC で約 5～6 相当] を 1 日目に、エトポシド 120mg/m² を 1～3 日目に投与する治療を 4 週間毎に 3 コース）⁴⁶²。減量や投与の延期は、たとえば好中球減少が発生した場合でも、推奨されない。

胚細胞腫瘍に対するサーベイランスの推奨はアルゴリズムに記載されている（NCCN 悪性胚細胞腫瘍および性索間質性腫瘍ガイドラインの「悪性胚細胞腫瘍および性索間質性腫瘍に対するサーベイランス」を参照）²⁹⁹。化学療法で臨床的完全寛解に至った患者では、（病初期に

上昇がみられた場合は）AFP と β -HCG の濃度を測定しながら 2～4 カ月毎に 2 年間、臨床的に経過を観察するとよい。マーカーの異常や明らかな再発を認める患者の選択肢（カテゴリー2B）には、1) 大量化学療法⁴⁶³、2) 追加化学療法の検討などが含まれる（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則：容認される再発治療」を参照）。こうした患者については、造血幹細胞移植のためのコンサルテーションと根治的治療を目的として三次医療施設に紹介することが強く推奨される。いくつかの症例報告から、胚細胞腫瘍に対する化学療法を受けた患者は後になって growing teratoma syndrome を発症する可能性のあることが示唆されている⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁷。

残存または再発

放射線検査（手術および化学療法の施行後）では残存腫瘍の所見を認めるものの AFP および β -HCG が正常範囲内にある患者では、腫瘍の外科的切除を考慮すること。またモニタリング下での経過観察も選択肢の 1 つである。画像検査の実施頻度は臨床的に判断すべきである⁴⁶⁸。更なる選択は、悪性腫瘍の残存、良性奇形腫、壊死組織のいずれの所見があるかに左右される（まれな組織型の卵巣腫瘍に関する NCCN ガイドラインの「悪性胚細胞腫瘍の再発/持続病変」を参照）。一次化学療法を終えても明らかな残存腫瘍を認め、AFP や β -HCG が持続高値を示す患者では、TIP 療法（パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチン）⁴⁶⁹、大量化学療法などが推奨治療となる。根治的治療を目指すために三次医療施設への紹介が強く推奨される⁴⁷⁰。成人患者では、一連の小規模試験はあるが、大規模試験は実施されていない。

複数の化学療法レジメンを試行後に悪性腫瘍の再発または残存がみられる患者には、根治的な大量化学療法や TIP 療法など、再発例を対象とした治療を行ってもよい（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則：悪性胚細胞/性索間質性腫瘍に対する容認される再発治療」を

参照)。その他のレジメンとしては、VAC 療法（ビンクリスチン+ダクチノマイシン+シクロホスファミド）、VeIP 療法（ビンブラスチン+イホスファミド+シスプラチン）、VIP 療法（エトポシド+イホスファミド+シスプラチン）、シスプラチン/エトポシド療法、ドセタキセル/カルボプラチン療法、パクリタキセル/カルボプラチン療法、パクリタキセル/ゲムシタビン療法、パクリタキセル/イホスファミド療法、ドセタキセル療法、パクリタキセル療法、放射線療法などがあり、支持療法のみを行うこともある^{457,470-474}。これらの再発治療用レジメン（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則：悪性胚細胞/性索間質性腫瘍に対する容認される再発治療」を参照）を、頻度の低い組織型の腫瘍すべてに広く適用することはできない。よって、患者を三次医療施設に紹介して治療を行うべきである。

悪性性索間質性腫瘍

悪性性索間質性腫瘍はまれで、顆粒膜細胞腫（最も多い）、セルトリ・ライディッヒ細胞腫が含まれる。一般に予後は良い^{475,476}。顆粒膜細胞腫の患者は大半が早期の段階で受診し、一般に緩徐に進行する⁴⁷⁷。WHO による卵巣癌の完全な組織分類には、様々な種類の性索間質性腫瘍が記載されている。性索間質性腫瘍では、良性か悪性を判断することが重要である（NCCN 卵巣癌組織型ガイドラインの「WHO 組織分類：性索間質性腫瘍」を参照）¹。性索間質性腫瘍にも高異型度漿液性卵巣癌および原発性腹膜癌の病期分類システムが用いられる（NCCN 卵巣癌ガイドラインの表 1 を参照）⁹³。

妊孕性の温存を希望する IA 期または IC 期の性索間質性腫瘍患者には、妊孕性温存手術による治療を行うべきである（NCCN 悪性性索間質性腫瘍ガイドラインを参照）⁴⁷⁷⁻⁴⁸⁰。病期診断の完遂はそれ以外のすべての患者に推奨されるが、腫瘍が肉眼的に卵巣に局限している患者ではリ

ンパ節郭清術を省略してもよい⁴⁸¹。妊孕性温存手術を選択した患者には、出産終了後に手術の完遂（カテゴリー2B）を検討すべきである。NCCN ガイドラインにおける術後の選択肢はカテゴリー2B の推奨である（NCCN 悪性性索間質性腫瘍ガイドラインを参照）⁴⁷⁸。高リスク I 期腫瘍（腫瘍破裂、IC 期、低分化腫瘍、腫瘍の大きさが 10~15cm⁴⁸²）の患者に対する術後の推奨事項（すべてカテゴリー2B）には、経過観察とプラチナ製剤ベースの化学療法の検討などが含まれる⁴⁸³。手術所見が低リスクの I 期腫瘍であった（すなわち、高リスク所見のない）患者には、経過観察が推奨される（まれな組織型の卵巣腫瘍に関する NCCN ガイドラインの「悪性胚細胞腫瘍および性索間質性腫瘍に対するサーベイランス」を参照）。経過観察中の顆粒膜細胞腫の患者では、病初期に高値であった場合はインヒビン濃度を追跡してもよい（カテゴリー2B）。II~IV 期の患者で選択できる推奨治療（すべてカテゴリー2B）には、限局性病変に対する放射線療法やプラチナ製剤ベースの化学療法（BEP 療法かパクリタキセル/カルボプラチン療法が望ましい）が含まれる⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁷。

悪性性索間質性腫瘍に対するサーベイランスの推奨（SGO の推奨に基づく）はアルゴリズムに記載されている（まれな組織型の卵巣腫瘍に関する NCCN ガイドラインの「悪性胚細胞腫瘍および性索間質性腫瘍に対するサーベイランス」を参照）²⁹⁹。顆粒膜細胞腫は何年も経過してから（30 年後など）再発することもあるため、長期のサーベイランスが推奨される^{439,475,476,488}。II~IV 期の患者で後に臨床的再発を来した場合には、臨床試験への参加や再発治療などが選択肢となる（NCCN 上皮性卵巣癌ガイドラインの「全身療法の原則：悪性胚細胞/性索間質性腫瘍に対する容認される再発治療」を参照）^{476,488-491}。細胞傷害性薬剤による再発治療としては、ドセタキセル、パクリタキ

セル、パクリタキセル/イホスファミド、パクリタキセル/カルボプラチン、VAC 療法などが挙げられる。ホルモン療法による再発治療としては、アロマターゼ阻害薬、リュープロレリン、タモキシフェンなどがある。顆粒膜細胞腫の再発患者ではベバシズマブまたはリュープロレリン単剤が選択肢に含まれることに留意すべきである^{491,492}。Secondary cytoreductive surgery が検討されることもある。症状緩和目的の局所放射線療法も有用となりうる。

癌肉腫（悪性ミューラー管混合腫瘍）

MMMT はまれな腫瘍で、予後は不良であり、アルゴリズムの中で最も進行の速い腫瘍である（まれな組織型の卵巣腫瘍に関する NCCN ガイドラインを参照）⁴⁹³⁻⁴⁹⁶。現在では大半の病理医が、MMMT を未分化な上皮性卵巣癌の亜型（化生を示した癌腫）とみなしている⁴⁹⁷。MMMT 患者には、年齢や病期に関係なく妊孕性温存手術の適応はない。卵巣癌および原発性腹膜癌の病期分類システムが MMTT にも用いられる（NCCN 卵巣癌ガイドラインの表 1 を参照）^{93,495}。

MMMT 患者には至適（optimal）な debulking surgery が推奨される（NCCN 卵巣癌ガイドラインの「手術の原則」を参照）^{495,498-500}。十分な外科的病期診断の後に I~IV 期の MMTT と判定された患者には、いくつかの術後化学療法レジメンが推奨される。I~IV 期または再発 MMTT の患者は、上皮性卵巣癌で推奨されるものと同じ初回化学療法レジメンを用いて治療する。当委員会は 2017 年版の更新（第 1 版）に際し、これらの化学療法レジメンが望ましい選択肢とすることを決定した（NCCN 卵巣癌ガイドラインの「初回化学療法/初回補助療法」を参照）^{497,501-506}。例えば、I~IV 期の MMTT 患者には、カルボプラチンの静脈内投与とパクリタキセル、ドセタキセル、リポソーム化ドキシソルビシンのいずれかを併用する治療が推奨される。一部の MMTT 患者には

卵巣癌用として記載された IP 化学療法を選択することができる。そのほかに推奨される術後化学療法の選択肢としては、シスプラチン/イホスファミド（カテゴリー2A）、カルボプラチン/イホスファミド（カテゴリー2A）、イホスファミド/パクリタキセル（カテゴリー2B）などがある^{493,497,501,507}。治療終了後は、上皮性卵巣癌を対象とするサーベイランスおよびフォローアップに関する推奨を MMTT にも適用することができる。

境界悪性上皮性腫瘍（低悪性度腫瘍）

診断

境界悪性上皮性腫瘍はまれな腫瘍であり、異型度の高い癌腫とは管理方法が異なる（NCCN 境界悪性上皮性腫瘍〔低悪性度腫瘍〕ガイドラインを参照）^{410,508}。5 年生存率は 80%を超えている⁵⁰⁹。浸潤性が明らかな卵巣癌患者とは対照的に、境界悪性腫瘍の患者は比較的若年の傾向があり、I 期の段階で診断されることも多く、妊孕性温存手術の適応がある^{510,511}。境界悪性腫瘍は、悪性腫瘍を示唆する細胞学的特性を示すが、明らかな浸潤はなく、緩徐な臨床経過をたどる、予後良好な原発性上皮性病変である^{512,513}。

境界悪性上皮性腫瘍（低悪性度腫瘍や非定型増殖性腫瘍としても知られる）という用語には、この数年間で変化がみられる⁴¹⁵。2016 年および 2017 年の CAP 卵巣癌プロトコルでは境界悪性（borderline）が使用され、低悪性度（low malignant potential）は使用されていない^{88,94}。境界悪性上皮性腫瘍は、通常は漿液性または粘液性であるが、他の組織型もみられる（NCCN 卵巣癌組織型ガイドラインの「WHO 組織分類」を参照）^{1,410}。

典型的な上皮性卵巣癌に特有の病理学的特徴は腹膜インプラント（peritoneal implant）が同定されることで、これは顕微鏡的および/ま

たは肉眼的に腹膜に浸潤する。境界悪性上皮性腫瘍は、肉眼的に浸潤癌に似ることがある。しかしながら、まれに病理医による顕微鏡観察で浸潤性インプラントが同定されることがあるものの（それでも境界悪性上皮性病変の診断と矛盾しない）、顕微鏡下で腫瘍結節の明らかな浸潤を示す所見は認められない。

治療

境界悪性上皮性腫瘍に対する初回治療は手術であり、外科的評価およびその他の因子に応じて、卵巣癌に対する標準的な debulking surgery か妊孕性温存手術を施行する（NCCN 境界悪性上皮性腫瘍〔低悪性度腫瘍〕ガイドラインを参照）⁵¹⁴。境界悪性上皮性腫瘍の治療ガイドラインは、組織学的および臨床的特性、患者の年齢⁵¹¹、ならびに浸潤性インプラントの有無に基づいている。患者は婦人科腫瘍専門医の診察を受けるべきである。NCCN 加盟施設では、患者はまず、診断のついていない骨盤内腫瘍または診断が確立した境界悪性上皮性腫瘍がある状態で最初の評価を受けることになる。当 NCCN 委員会が術後の積極的治療を推奨する可能性は低く、経過観察が考えられるいくつかのアプローチの1つとなっている^{410,515}。境界悪性上皮性腫瘍には上皮性卵巣癌の病期分類システムが用いられているが、NCCN ガイドラインでは、浸潤性インプラントの有無を術後治療の必要性の判断材料としている（NCCN 境界悪性上皮性腫瘍〔低悪性度〕ガイドラインを参照）。

妊孕性の温存を希望する境界悪性上皮性腫瘍の患者には、USO（子宮、対側卵巣および対側卵管を温存する）に限定した手術を行って、残存病変の切除することができる^{148,149,516}。一部の患者には、BSO と子宮の温存が一つの選択肢になる。患者が妊孕性温存手術を希望しない場合は、卵巣癌に対する標準的な手術（必要に応じて TAH、BSO および debulking）と残存病変の切除が推奨される。境界悪性上皮性腫瘍に対

するリンパ節郭清術および大網切除術の施行については、病期の上方修正にはつながる一方、生存期間の延長を示したデータは得られていない^{517,518}。ケースバイケースでリンパ節の評価を考慮してもよい。

境界悪性上皮性腫瘍の存在が明らかで、先行する手術が不十分であったか、初回開腹手術の際に十分な病期診断が行われなかった患者においては、浸潤性インプラントと妊孕性温存の希望の有無によって推奨される治療方針が異なってくる（NCCN 境界悪性上皮性腫瘍〔低悪性度〕ガイドラインの「先行する手術が不十分であった場合の初回治療」を参照）。妊孕性の温存を希望する患者には、妊孕性温存手術と残存病変の切除を行うべきである。一部の臨床医は、境界悪性上皮性腫瘍の患者では腹膜表面に認められる浸潤性インプラントを予後不良因子と考えており、したがって、そのような患者には低異型度（grade 1）の漿液性上皮性卵巣癌と同じレジメンによる術後化学療法を考慮することができる（NCCN 境界悪性上皮性腫瘍〔低悪性度〕ガイドラインの「初回治療」を参照）^{510,511,519}。術後のカルボプラチンとドセタキセルまたはパクリタキセルの静脈内投与が推奨される。境界悪性上皮性腫瘍患者における化学療法（IP または静脈内）の有益性については議論がある。浸潤性インプラントの意義については、依然として検討段階にある^{410,520}。術後化学療法の有益性は、顕微鏡的に明らかな浸潤性インプラントが認められない患者では実証されていない⁵²¹。経過観察はすべての患者で選択可能であるが、浸潤性インプラントが認められる患者ではカテゴリ3、浸潤性インプラントが認められない患者でもカテゴリ2B の推奨である（NCCN 境界悪性上皮性腫瘍〔低悪性度〕ガイドラインの「初回治療」を参照）。

フォローアップ

手術後の推奨治療は、浸潤性インプラントの有無によって決まる。浸潤性インプラントを有する患者の初回治療は、低異型度（grade 1）

の漿液性卵巣癌に用いるものと同じ化学療法レジメンによる治療か、経過観察（カテゴリー3）である（NCCN 境界悪性上皮性腫瘍〔低悪性度〕ガイドラインの「初回治療」を参照）⁵²⁰。浸潤性インプラントのない患者では、経過観察（カテゴリー2B）とモニタリングを行うとよい（NCCN 境界悪性上皮性腫瘍〔低悪性度〕ガイドラインの「モニタリング/フォローアップ」を参照）^{510,522}。妊孕性温存手術を選択した患者では、必要に応じて超音波検査によるモニタリングを行う。出産の終了後には、手術の完遂を検討すべきである（カテゴリー2B）⁴¹⁰。

再発

臨床的再発例でしかるべき場合には、外科的評価と debulking が推奨される。低異型度の浸潤癌の患者と境界悪性上皮性腫瘍由来の浸潤性インプラントがみられる患者は低異型度（grade 1）の漿液性卵巣癌と同じ推奨を用いて、高異型度の浸潤性インプラントがみられる患者は上皮性卵巣癌と同じ推奨に従って治療することができる（NCCN 境界悪性上皮性腫瘍〔低悪性度〕ガイドラインの「初回化学療法/初回補助療法」を参照）。非浸潤性の患者には経過観察が推奨される。

要約

上皮性卵巣癌は、米国では婦人科癌による死亡の主要原因であり、米国人女性の癌による死因の第5位を占める。70%以上の患者が進行癌である。文献上の知見はこれまでのところ一般集団に対するルーチンでの卵巣癌スクリーニングを支持しておらず、ルーチンでのスクリーニングは目下いずれの専門学会でも推奨されていない。本 NCCN ガイドラインでは、上皮性卵巣癌に加えて、癌肉腫（卵巣の MMMT）、明

細胞癌、粘液性癌、低異型度の漿液性癌/類内膜癌、境界悪性上皮性腫瘍（低悪性度腫瘍としても知られる）、悪性性索間質性腫瘍、悪性胚細胞腫瘍を含めた LCOH について論じている。原発性腹膜癌および卵管癌は、上皮性卵巣癌と同様の方法で治療する。

WHO が発表した卵巣癌の完全な組織分類には、様々な種類の LCOH が記載されている。当委員会は、新規の治療アプローチが有望であることから、LCOH の治療標的となりうる経路を特定する価値があると考えている。しかしながら、その頻度の低さゆえ、これらまれな組織型に関するデータは限られており、前向きデータの収集は困難である。これらの患者では、適格な患者には臨床試験への参加が、臨床試験に不適格な患者には個別化した治療計画が現時点で最も適切な治療アプローチであると考えられる。

LCOH を含めた大半の卵巣癌は、生検または手術標本の病理学的分析後に診断される。アウトカムが改善が報告されていることから、婦人科腫瘍専門医による初回手術が推奨される（カテゴリー1）。卵巣癌が疑われる場合の初回治療は、適切な外科的病期診断と debulking surgery から成り、大半の患者（すべてではない）では全身化学療法がそれに続く。Debulking surgery はⅡ期、Ⅲ期またはⅣ期の卵巣癌患者に推奨される初回治療である。大半の患者での初回手術には、必要に応じて子宮摘出術、BSO および debulking を含めるべきである。至適（optimal）な surgical debulking を行うために考慮されるであろう外科手術としては、骨盤内除臓術、腸管切除術および/または虫垂切除術、リンパ節郭清術、横隔膜や他の腹膜表面のストリッピング、脾臓摘出術、肝部分切除術、胃部分切除術、膀胱部分切除術および/または尿管膀胱新吻合術、胆嚢摘出術および/または膵尾部切除術などがある。大

半の患者は子宮摘出術と BSO、大網切除、ならびに転移が疑われる/腫大したリンパ節の郭清を受ける。II 期または III 期の浸潤性上皮性卵巣癌または腹膜癌に対して surgical debulking を受けた残存腫瘍量が少ない患者は、IP 療法の適応となりうる。こうした患者では、初回手術時に IP カテーテルの留置を考慮するとよい。Optimal な debulkin を受けた III 期の患者において、IP レジメンにより生存期間の中央値が 65.6 カ月という成績が得られている。Dose-dense weekly レジメンでパクリタキセル/カルボプラチンの投与を受けた女性では、全生存期間の中央値が 100.5 カ月であった。

妊孕性の温存を希望する若年患者の場合は、一部の片側性 I 期症例（1A 期と 1C 期のみで、1B 期は除く）および低リスク卵巣腫瘍症例（早期の grade 1 腫瘍および境界悪性腫瘍）であれば、USO（子宮および健側卵巣を温存する）と包括的な外科的病期診断で十分なこともある。妊孕性の温存を希望する IB 期腫瘍患者には、BSO（子宮を温存する）および包括的な外科的病期診断が推奨される。

上皮性卵巣癌患者の大半では術後に全身化学療法が実施される。疾患経過のいくつかの段階では、緩和ケアによる介入の検討が適切となる。一次治療における最初の全身療法に関する推奨では、IP 療法を併用する（または併用しない）IV 療法も選択肢の 1 つとなる。いずれのレジメン（IV/IP 化学療法を含む）も上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌および卵管癌に用いることができるが、一部の LCOH に対してはこれらのレジメンの一部が推奨される。腫瘍塊の大きな III～IV 期患者と高リスクながら手術適応がある患者では、術前補助化学療法を考慮してもよいが（カテゴリー 1）、術前補助化学療法を開始する前には、婦人科腫瘍専門医が特別な評価を行う必要がある。

本 NCCN ガイドラインでは、すべての患者に対して症状管理、支持療法および長期健康管理を推奨しており、適切であれば、緩和ケアの評価のために患者を紹介すべきである。骨盤痛、腹部膨満感、早期満腹感、閉塞、体重減少、疲労など、再発を示唆する徴候および症状について、患者の教育を行うべきである。臨床所見（骨盤痛、体重減少など）、生化学検査（CA-125 濃度の上昇）または画像検査によって、癌の再発が判明する場合がある。本 NCCN ガイドラインでは、再発治療として多くのレジメンおよび薬剤を推奨しているが、その一部を望ましいレジメンに指定している。卵巣癌患者には、しばしば複数コースの再発治療が実施される。初回化学療法の終了後 6 カ月以上経過してから再発した患者は「プラチナ製剤感受性（*platinum sensitive*）」と呼ばれる。6 カ月未満で再発した患者は「プラチナ製剤抵抗性（*platinum resistant*）」と呼ばれる。プラチナ製剤感受性の患者では、特に初回再発時には、プラチナ製剤ベースの多剤併用化学療法が望ましい。プラチナ製剤抵抗性の患者には、プラチナ製剤ベースではない薬剤またはレジメンが望ましい。2017 年版で新たに追加されたものとしては、1) 一次治療におけるカルボプラチン/リポソーム化ドキソルビシンや、2) 維持療法における niraparib およびオラパリブ、3) 再発治療における rucaparib、カルボプラチン/アルブミン結合パクリタキセル、カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブなどがある。

推奨文献

Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: Final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:706-717. &

Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. &

Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432-439.

Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S55-60.

Brown J, Friedlander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S48-54.

Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187.

Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer. *Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care*, Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. All rights reserved; 2016.

Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1083-1090.

Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2873-2883. &

Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-227.

Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S9-13.

Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S5-8.

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014.

Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S14-9.

Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:951-963.

Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S20-5.

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200.&

Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S42-7.

Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III

study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1992;10:718-726. &

Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003;95:105-112.

Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2006;100:27-32. &

Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1990;322:1021-1027. &

& この印が付けられた参考文献はアルゴリズムの根拠を提示したものである。

参考文献

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014. Available at:
2. Chan JK, Cheung MK, Husain A, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol* 2006;108:521-528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946210>.
3. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x111-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987944>.
4. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:183-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521830>.
5. Morgan RJ, Jr., Copeland L, Gershenson D, et al. NCCN Ovarian Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park)* 1996;10:293-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8953610>.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>.
7. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
8. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol* 2016;34:2888-2898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325851>.
9. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10883018>.
10. Fleming GF, Seidman J, Lengyel E. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:757-847.
11. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602689>.
12. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormone therapy and different ovarian cancers: a national cohort study. *Am J Epidemiol* 2012;175:1234-1242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517811>.
13. Lin HW, Tu YY, Lin SY, et al. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet Oncol* 2011;12:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835693>.
14. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod* 2011;26:3456-3465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031719>.
15. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361336>.
16. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:251-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404857>.

17. Nakonechny QB, Gilks CB. Ovarian Cancer in Hereditary Cancer Susceptibility Syndromes. Surg Pathol Clin 2016;9:189-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27241103>.

18. Chui MH, Ryan P, Radigan J, et al. The histomorphology of Lynch syndrome-associated ovarian carcinomas: toward a subtype-specific screening strategy. Am J Surg Pathol 2014;38:1173-1181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025451>.

19. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. Fam Cancer 2013;12:273-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765559>.

20. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, et al. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol 2015;136:3-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25238946>.

21. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. JAMA 2015;313:1347-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849179>.

22. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:562-594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20495085>.

23. Walsh CS, Blum A, Walts A, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. Gynecol Oncol 2010;116:516-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034658>.

24. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol

2007;107:159-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950381>.

25. Shulman LP. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): clinical features and counseling for BRCA1 and BRCA2, Lynch syndrome, Cowden syndrome, and Li-Fraumeni syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am 2010;37:109-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494261>.

26. Bulletins ACoP. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Gynecol Oncol 2009;113:6-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19309638>.

27. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Obstet Gynecol 2009;113:957-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305347>.

28. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. Gynecol Oncol 2011;121:353-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324516>.

29. Liu G, Yang D, Sun Y, et al. Differing clinical impact of BRCA1 and BRCA2 mutations in serous ovarian cancer. Pharmacogenomics 2012;13:1523-1535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23057551>.

30. Stan DL, Shuster LT, Wick MJ, et al. Challenging and complex decisions in the management of the BRCA mutation carrier. J Womens Health (Larchmt) 2013;22:825-834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23987739>.

31. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. JAMA 2006;296:185-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835424>.

32. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. BMC Womens Health 2014;14:150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494812>.
33. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, et al. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. Eur J Cancer 2013;49:132-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921157>.
34. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010;304:967-975. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810374>.
35. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009;101:80-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141781>.
36. Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol Cancer 2011;21:846-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670699>.
37. Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. Mod Pathol 2014;27:1002-1013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309326>.
38. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. J Clin Oncol 2007;25:3985-3990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761984>.
39. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. J Clin Oncol 2014;32:3275-3283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199754>.
40. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2010;124:195-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180014>.
41. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. N Engl J Med 2009;361:170-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587342>.
42. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM. Ovarian cancer is an imported disease: fact or fiction? Curr Obstet Gynecol Rep 2012;1:1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506137>.
43. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care; Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington, DC: The National Academies Press; 2016.
44. Vaughan MH, Modesitt SC, Mo Y, Trowbridge ER. Serous tubal intraepithelial carcinoma: an incidental finding at the time of prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. Case Rep Obstet Gynecol 2015;2015:760429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25802782>.
45. Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, et al. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): A comprehensive review. Gynecol Oncol 2015;139:568-572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407480>.
46. Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, et al. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). Int J Gynecol

Cancer 2013;23:1603-1611. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24172097>.

47. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer 2007;109:221-227. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17154394>.

48. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. Cancer 2008;113:484-489. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615684>.

49. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2011;117:742-746. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343791>.

50. Lim AW, Mesher D, Gentry-Maharaj A, et al. Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire, interview, and general practitioner notes. J Natl Cancer Inst 2012;104:114-124. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247022>.

51. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2010;102:222-229. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110551>.

52. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOVE pilot project. Lancet Oncol 2012;13:285-291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257524>.

53. Rimel BJ, Burke WM, Higgins RV, et al. Improving quality and decreasing cost in gynecologic oncology care. Society of gynecologic oncology recommendations for clinical practice. Gynecol Oncol

2015;137:280-284. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735256>.

54. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J Clin 2015;65:30-54. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581023>.

55. Nolen BM, Lokshin AE. Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees. Future Oncol 2012;8:55-71. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149035>.

56. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA 2011;305:2295-2303. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642681>.

57. Hartge P. Designing early detection programs for ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2010;102:3-4. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042718>.

58. Moyer VA, Force USPST. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med 2012;157:900-904. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964825>.

59. Gentry-Maharaj A, Menon U. Screening for ovarian cancer in the general population. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2012;26:243-256. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22182415>.

60. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. Gynecol Oncol 2010;119:7-17. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692025>.

61. Brown DL, Andreotti RF, Lee SI, et al. ACR appropriateness criteria(c) ovarian cancer screening. Ultrasound Q 2010;26:219-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084936>.

62. Elliker KR, Sommerville BA, Broom DM, et al. Key considerations for the experimental training and evaluation of cancer odour detection dogs: lessons learnt from a double-blind, controlled trial of prostate cancer detection. BMC Urol 2014;14:22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24575737>.

63. Horvath G, Andersson H, Nemes S. Cancer odor in the blood of ovarian cancer patients: a retrospective study of detection by dogs during treatment, 3 and 6 months afterward. BMC Cancer 2013;13:396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978091>.

64. Horvath G, Jarverud GA, Jarverud S, Horvath I. Human ovarian carcinomas detected by specific odor. Integr Cancer Ther 2008;7:76-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505901>.

65. Horvath G, Chilo J, Lindblad T. Different volatile signals emitted by human ovarian carcinoma and healthy tissue. Future Oncol 2010;6:1043-1049. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528240>.

66. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening--current status, future directions. Gynecol Oncol 2014;132:490-495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24316306>.

67. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40:338-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911637>.

68. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening

(UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:945-956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707054>.

69. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol 2009;10:327-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282241>.

70. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. Obstet Gynecol 2009;113:775-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305319>.

71. Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. Int J Cancer 2013;132:2127-2133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065684>.

72. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;34:345-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585547>.

73. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. Am J Obstet Gynecol 2016;214:424-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26800772>.

74. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. Obstet Gynecol 2013;121:1226-1234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812456>.

75. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005;99:447-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126262>.

76. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449677>.

77. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GFIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239238>.

78. Coates RJ, Kolor K, Stewart SL, Richardson LC. Diagnostic markers for ovarian cancer screening: not ready for routine clinical use. *Clin Cancer Res* 2008;14:7575-7576; author reply 7577-7579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948387>.

79. McIntosh M, Anderson G, Drescher C, et al. Ovarian cancer early detection claims are biased. *Clin Cancer Res* 2008;14:7574; author reply 7577-7579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948385>.

80. Greene MH, Feng Z, Gail MH. The importance of test positive predictive value in ovarian cancer screening. *Clin Cancer Res* 2008;14:7574; author reply 7577-7579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948386>.

81. Buchen L. Cancer: Missing the mark. *Nature* 2011;471:428-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21430749>.

82. Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1065-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258665>.

83. Cramer DW, Bast RC, Jr., Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:365-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372036>.

84. Anderson GL, McIntosh M, Wu L, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:26-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042715>.

85. Mai PL, Wentzensen N, Greene MH. Challenges related to developing serum-based biomarkers for early ovarian cancer detection. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:303-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372029>.

86. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.

87. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219974>.

88. Gilks B, Movahedi-Lankarani S, Baker PM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary or Fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: College of American Pathologists; 2016. Available at:

89. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:839-842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082067>.

90. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716157>.

91. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1168-1174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667538>.
92. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004;28:496-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15087669>.
93. Amin M, Greene F, Edge S. *AJCC Staging Manual*, 8th edition: Springer International Publishing; 2017:1-1024.
94. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. Based on AJCC/8th edition/2015 FIGO: Protocol web posting date: June 2017: College of American Pathologists; 2017. Available at:
95. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed
96. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:96-112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034065>.
97. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. *J Am Coll Radiol* 2013;10:822-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183551>.
98. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005;105:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625139>.
99. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007;110:201-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601923>.
100. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME, et al. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007;110:841-848. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906018>.
101. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:681-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504770>.
102. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:311-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093590>.
103. Harris RD, Javitt MC, Glanc P, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) clinically suspected adnexal mass. *Ultrasound Q* 2013;29:79-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358212>.
104. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012;19:e244-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876153>.
105. Gregory JJ, Jr., Finlay JL. Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin: their clinical significance as tumour markers. *Drugs* 1999;57:463-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235686>.
106. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2000;18:832-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673525>.

107. Kawai M, Furuhashi Y, Kano T, et al. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;39:160-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699854>.
108. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, et al. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102:124-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423470>.
109. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28:589-595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625380>.
110. Risum S, Hogdall C, Loft A, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer--a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105:145-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229460>.
111. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology)*, 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.
112. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11213094>.
113. Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. *Adv Anat Pathol* 2007;14:149-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452813>.
114. Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:281-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12604884>.
115. Kim KA, Park CM, Lee JH, et al. Benign ovarian tumors with solid and cystic components that mimic malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1259-1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15100129>.
116. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio AS, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2016;141:303-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26801941>.
117. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118:280-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775843>.
118. Yoshida A, Derchain SF, Pitta DR, et al. Comparing the Copenhagen Index (CPH-I) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA): Two equivalent ways to differentiate malignant from benign ovarian tumors before surgery? *Gynecol Oncol* 2016;140:481-485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825617>.
119. Jacob F, Meier M, Caduff R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* 2011;121:487-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420727>.
120. Molina R, Escudero JM, Auge JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol* 2011;32:1087-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21863264>.

121. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. Br J Cancer 2011;104:863-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304524>.

122. Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S14-19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341574>.

123. Kobel M, Kalloger SE, Huntsman DG, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. Int J Gynecol Pathol 2010;29:203-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20407318>.

124. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. Int J Gynecol Pathol 2004;23:41-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668549>.

125. Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. Exp Mol Pathol 2013;95:235-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965232>.

126. Vereczkey I, Serester O, Dobos J, et al. Molecular characterization of 103 ovarian serous and mucinous tumors. Pathol Oncol Res 2011;17:551-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136228>.

127. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, et al. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. J Obstet Gynaecol Can 2014;36:133-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518912>.

128. Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular

biologic features, and diagnostic problems. Adv Anat Pathol 2009;16:267-282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700937>.

129. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. Oncogene 2005;24:1053-1065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558012>.

130. Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341587>.

131. Movahedi-Lankarani S, Baker PM, Gilks B, Soslow RA. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013. Available at:

132. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. Arch Gynecol Obstet 2016;293:695-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26894303>.

133. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006;30:230-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434898>.

134. Clarke BA, Crum CP, Nucci MR, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition, and FIGO 2006 Annual Report: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013. Available at:

135. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 620: Salpingectomy for ovarian cancer

prevention. Obstet Gynecol 2015;125:279-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560145>.

136. Oliver Perez MR, Magrina J, Garcia AT, Jimenez Lopez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. Surg Oncol 2015;24:335-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690823>.

137. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628372>.

138. Gaitskell K, Green J, Pirie K, et al. Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type. Int J Cancer 2016;138:1076-1084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378908>.

139. Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. N Engl J Med 2016;374:454-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840135>.

140. Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. Arch Gynecol Obstet 2015;292:231-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914073>.

141. Erickson BK, Martin JY, Shah MM, et al. Reasons for failure to deliver National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-adherent care in the treatment of epithelial ovarian cancer at an NCCN cancer center. Gynecol Oncol 2014;133:142-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24517876>.

142. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, et al. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. J Am Coll Surg 2015;220:940-950. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840536>.

143. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078660>.

144. Cliby WA, Powell MA, Al-Hammadi N, et al. Ovarian cancer in the United States: contemporary patterns of care associated with improved survival. Gynecol Oncol 2015;136:11-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449311>.

145. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2012;26:93-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244664>.

146. Whitney CW, Spirtos N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2009.

147. Schlaerth AC, Chi DS, Poyner EA, et al. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1199-1204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823055>.

148. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. Gynecol Oncol 2002;87:1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468335>.

149. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. J Clin Oncol 2007;25:2873-2883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617518>.

150. Wright JD, Shah M, Mathew L, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. Cancer 2009;115:4118-4126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670446>.

151. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. J Clin Oncol 2010;28:1727-1732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194858>.

152. Gershenson DM. Treatment of ovarian cancer in young women. Clin Obstet Gynecol 2012;55:65-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343230>.

153. Stier EA, Barakat RR, Curtin JP, et al. Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. Obstet Gynecol 1996;87:737-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677077>.

154. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1614-1619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15902166>.

155. Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C, et al. Surgical management of a suspicious adnexal mass: a systematic review. Gynecol Oncol 2012;126:149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522189>.

156. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. Gynecol Oncol 2013;131:341-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938372>.

157. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:2012-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437497>.

158. Liu CS, Nagarsheth NP, Nezhat FR. Laparoscopy and ovarian cancer: a paradigm change in the management of ovarian cancer? J

Minim Invasive Gynecol 2009;16:250-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321390>.

159. Mori KM, Neubauer NL. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. ISRN Obstet Gynecol 2013;2013:312982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997959>.

160. Brockbank EC, Harry V, Kolomainen D, et al. Laparoscopic staging for apparent early stage ovarian or fallopian tube cancer. First case series from a UK cancer centre and systematic literature review. Eur J Surg Oncol 2013;39:912-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721765>.

161. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002;20:1248-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870167>.

162. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006;103:1083-1090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890277>.

163. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009;115:1234-1244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189349>.

164. Schorge JO, Garrett LA, Goodman A. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: quo vadis? Oncology (Williston Park) 2011;25:928-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010391>.

165. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937969>.

166. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:77-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394043>.

167. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:276-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063020>.

168. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol* 2012;125:483-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366151>.

169. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833960>.

170. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009;114:26-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395008>.

171. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35:613-621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029317>.

172. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal

spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:462 e461-462 e411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891632>.

173. Magrina JF, Zanagnolo V, Noble BN, et al. Robotic approach for ovarian cancer: perioperative and survival results and comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2011;121:100-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194736>.

174. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840878>.

175. Aletti GD, Powless C, Bakkum-Gamez J, et al. Pattern of retroperitoneal dissemination of primary peritoneum cancer: basis for rational use of lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2009;114:32-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361840>.

176. Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol* 2015;33:4138-4144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417001>.

177. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:666-682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353976>.

178. Barton DL, Loprinzi C, Gostout B. Current management of menopausal symptoms in cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:67-72, 74; discussion 75-66, 79-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11831612>.

179. Jenkins MR, Sikin AL. Update on nonhormonal approaches to menopausal management. *Cleve Clin J Med* 2008;75 Suppl 4:S17-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697262>.

180. du Bois A, Reuss A, Harter P, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol* 2010;28:1733-1739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194855>.

181. Gourley C, Walker JL, Mackay HJ. Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:143-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249695>.

182. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394300>.

183. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007;106:69-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397910>.

184. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol* 2016;143:3-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650684>.

185. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer* 2013;49:3191-3201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850170>.

186. Gadducci A, Cosio S, Zizioli V, et al. Patterns of recurrence and clinical outcome of patients with stage IIIC to stage IV epithelial ovarian

cancer in complete response after primary debulking surgery plus chemotherapy or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: an Italian Multicenter Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:28-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870700>.

187. Leary A, Cowan R, Chi D, et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: the debate continues. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:153-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249696>.

188. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011;29:4073-4075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931018>.

189. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIC to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4076-4078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931032>.

190. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-2497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590951>.

191. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med* 1995;332:629-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7845426>.

192. Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:135-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289825>.

193. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:959-965. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994038>.

194. Landrum LM, Java J, Mathews CA, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;130:12-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578540>.

195. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD005343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895947>.

196. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818904>.

197. Steed H, Oza AM, Murphy J, et al. A retrospective analysis of neoadjuvant platinum-based chemotherapy versus up-front surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:47-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515567>.

198. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160263>.

199. Tiersten AD, Liu PY, Smith HO, et al. Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. *Gynecol Oncol* 2009;112:444-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138791>.

200. Vandenput I, Van Calster B, Capoen A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? *Br J Cancer* 2009;101:244-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19568245>.

201. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012;124:10-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917306>.

202. Mackay H, Gallagher CJ, Parulekar WR. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) phase II study of intraperitoneal (IP) versus intravenous (IV) chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer (EOC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstract LBA5503. Available at:

203. Garcia YG, Juan AD, Mendiola C, et al. Phase II randomized trial of neoadjuvant (NA) chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (Bev) in advanced epithelial ovarian cancer (EOC) (GEICO 1205/NOVA TRIAL) [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35:Abstract 5508-5508. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5508.

204. Dewdney SB, Rimel BJ, Reinhart AJ, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 2010;119:18-21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673970>.

205. Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol* 2016;140:436-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26777991>.

206. Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, et al. What should we expect after a complete cytoreduction at the time of interval or primary debulking surgery in advanced ovarian cancer? *Ann Surg Oncol* 2016;23:1666-1673. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714955>.

207. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2181310>.

208. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588360>.

209. Hogberg T, Glimelius B, Nygren P, Care SB-gSCoTAiH. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol* 2001;40:340-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441940>.

210. Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789133>.

211. Markman M, Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer: a review, with a focus on practical aspects of treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:988-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461779>.

212. Marth C, Walker JL, Barakat RR, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007;109:645-649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17238177>.

213. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with

optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860964>.

214. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-1691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15547181>.

215. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3628-3635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844495>.

216. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494563>.

217. Hershman DL, Till C, Wright JD, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2016;34:3014-3022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325863>.

218. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27:1419-1425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224846>.

219. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432-439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860852>.

220. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:301-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945740>.

221. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767092>.

222. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:396-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582486>.

223. Barlin JN, Dao F, Bou Zgheib N, et al. Progression-free and overall survival of a modified outpatient regimen of primary intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:621-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446622>.

224. Harano K, Terauchi F, Katsumata N, et al. Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016). *Ann Oncol* 2014;25:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356636>.

225. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1941-1967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808>.

226. Wright JD, Hou JY, Burke WM, et al. Utilization and toxicity of alternative delivery methods of adjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127:985-991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27159764>.

227. Markman M. Management of ovarian cancer. An impressive history of improvement in survival and quality of life. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:347-354; discussion 354, 357-348, 364 passim. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16683414>.

228. Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, et al. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:437-443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264340>.

229. Landrum LM, Hyde J, Jr., Mannel RS, et al. Phase II trial of intraperitoneal cisplatin combined with intravenous paclitaxel in patients with ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122:527-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664657>.

230. Walker JL, Brady MF, DiSilvestro PA, et al. A phase III clinical trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy in ovarian, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma [abstract]. SGO Annual Meeting. San Diego, CA; 2016:LBA6. Available at:

231. Markman M. An update on the use of intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. *Cancer J* 2009;15:105-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390303>.

232. Zeimet AG, Reimer D, Radl AC, et al. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009;29:2803-2808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596965>.

233. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus

intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2006;100:27-32. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368440>.

234. Rowan K. Intraperitoneal therapy for ovarian cancer: why has it not become standard? J Natl Cancer Inst 2009;101:775-777. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470952>.

235. Gore M, du Bois A, Vergote I. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. J Clin Oncol 2006;24:4528-4530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008689>.

236. Armstrong DK, Brady MF. Intraperitoneal therapy for ovarian cancer: a treatment ready for prime time. J Clin Oncol 2006;24:4531-4533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008690>.

237. Ozols RF, Bookman MA, du Bois A, et al. Intraperitoneal cisplatin therapy in ovarian cancer: comparison with standard intravenous carboplatin and paclitaxel. Gynecol Oncol 2006;103:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904166>.

238. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2015;33:1460-1466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800756>.

239. Gotimer KF, Bondoc C, Chalas E, Villella JA. Self reported quality of life among patients who have undergone outpatient IP chemotherapy for ovarian cancer. Obstet Gynecol 2016;127 Suppl 1:4S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27176164>.

240. Lesnock JL, Darcy KM, Tian C, et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. Br J

Cancer 2013;108:1231-1237. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23462720>.

241. Sioulas VD, Schiavone MB, Kadouri D, et al. Optimal primary management of bulky stage IIIC ovarian, fallopian tube and peritoneal carcinoma: Are the only options complete gross resection at primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy? Gynecol Oncol 2017;145:15-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28238354>.

242. Boere IA, van der Burg ME. Review of dose-intense platinum and/or paclitaxel containing chemotherapy in advanced and recurrent epithelial ovarian cancer. Curr Pharm Des 2012;18:3741-3753. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591417>.

243. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Oncol 2013;14:1020-1026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948349>.

244. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. N Engl J Med 2016;374:738-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933849>.

245. Burger RA, Brady MF, Rhee J, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Gynecol Oncol 2013;131:21-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906656>.

246. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011;365:2473-2483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724>.

247. Hall M, Gourley C, McNeish I, et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence. Br J Cancer 2013;108:250-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385789>.

248. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. Gynecol Oncol 2015;139:17-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216729>.

249. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011;365:2484-2496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725>.

250. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2015;16:928-936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797>.

251. Morgan RJ, Jr., Alvarez RD, Armstrong DK, et al. Ovarian cancer, version 3.2012. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:1339-1349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23138163>.

252. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2013;14:236-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333117>.

253. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2013;128:573-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219660>.

254. Friedlander ML, Stockler MR, Butow P, et al. Clinical trials of palliative chemotherapy in platinum-resistant or -refractory ovarian cancer: time to think differently? J Clin Oncol 2013;31:2362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669225>.

255. Ledermann JA, Hackshaw A, Kaye S, et al. Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. J Clin Oncol 2011;29:3798-3804. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859991>.

256. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. J Clin Oncol 2003;21:2460-2465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829663>.

257. Bookman MA. Should studies of maintenance therapy be maintained in women with ovarian cancer? J Gynecol Oncol 2013;24:105-107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23653825>.

258. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. J Clin Oncol 2009;27:4642-4648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704064>.

259. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. J Clin Oncol 2014;32:3374-3382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225436>.

260. Kim JW, Mahner S, Wu LY, et al. Pazopanib maintenance therapy in East Asian women with advanced epithelial ovarian cancer: results

from AGO-OVAR16 and an East Asian study. Int J Gynecol Cancer 2015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26588236>.

261. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1259-1266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910036>.

262. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepo review and clinical recommendations. Curr Oncol 2014;21:e630-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25089112>.

263. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy 2010;65:1357-1366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716314>.

264. Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2011;127:S67-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354502>.

265. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502492>.

266. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. Gynecol Oncol 2002;84:378-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11855873>.

267. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Ann

Emerg Med 2006;47:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546624>.

268. Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. Int J Emerg Med 2009;2:3-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390910>.

269. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist 2007;12:601-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522249>.

270. Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. Cancer Invest 2001;19:424-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405181>.

271. Navo M, Kunthur A, Badell ML, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. Gynecol Oncol 2006;103:608-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797060>.

272. Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. J Clin Oncol 2003;21:4611-4614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673050>.

273. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2015;132:S444-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472995>.

274. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 1: Executive Summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care.

Circulation 2015;132:S315-367. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472989>.

275. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:389-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22744267>.

276. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. World Allergy Organ J 2011;4:13-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268454>.

277. Banerji A, Lax T, Guyer A, et al. Management of hypersensitivity reactions to Carboplatin and Paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:428-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017531>.

278. Li Q, Cohn D, Waller A, et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. Gynecol Oncol 2014;135:90-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25110329>.

279. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. Gynecol Oncol 2005;99:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054201>.

280. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. Gynecol Oncol 2004;95:370-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491759>.

281. Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:25-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14564516>.

282. Jerzak KJ, Deghan Manshadi S, Ng P, et al. Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. J Oncol Pharm Pract 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856924>.

283. O'Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, et al. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment. Gynecol Oncol 2010;116:326-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944454>.

284. Gomez R, Harter P, Luck HJ, et al. Carboplatin hypersensitivity: does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1284-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823066>.

285. Patil SU, Long AA, Ling M, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2012;129:443-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099941>.

286. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, et al. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. Cancer 1994;74:2979-2983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7525039>.

287. Tinger A, Waldron T, Peluso N, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:1256-1263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728685>.

288. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001;15:265-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358401>.

289. Yan J, Milosevic M, Fyles A, et al. A hypofractionated radiotherapy regimen (0-7-21) for advanced gynaecological cancer patients. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2011;23:476-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482082>.

290. Teckie S, Makker V, Tabar V, et al. Radiation therapy for epithelial ovarian cancer brain metastases: clinical outcomes and predictors of survival. Radiat Oncol 2013;8:36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414446>.

291. Huffman LB, Hartenbach EM, Carter J, et al. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide. Gynecol Oncol 2016;140:359-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26556768>.

292. Brand AH, Do V, Stenlake A. Can an educational intervention improve compliance with vaginal dilator use in patients treated with radiation for a gynecological malignancy? Int J Gynecol Cancer 2012;22:897-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552831>.

293. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST Guideline Version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. American Journal of Roentgenology 2010;195:281-289. Available at: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.09.4110>.

294. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

295. Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family

history for oncology providers. J Clin Oncol 2014;32:833-840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24493721>.

296. Moyer VA, Force USPST. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014;160:271-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366376>.

297. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. Gynecol Oncol 2009;112:462-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150121>.

298. Risum S, Hogdall C, Markova E, et al. Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. Int J Gynecol Cancer 2009;19:600-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509556>.

299. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. Am J Obstet Gynecol 2011;204:466-478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752752>.

300. Bhosale P, Peungjesada S, Wei W, et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels. Int J Gynecol Cancer 2010;20:936-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683399>.

301. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet 2010;376:1155-1163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888993>.

302. Rustin G, van der Burg M, Griffin C, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet* 2011;377:380-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277438>.

303. Miller RE, Rustin GJ. How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:498-502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498597>.

304. Markman M, Petersen J, Belland A, Burg K. CA-125 monitoring in ovarian cancer: patient survey responses to the results of the MRC/EORTC CA-125 Surveillance Trial. *Oncology* 2010;78:1-2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215782>.

305. Morris RT, Monk BJ. Ovarian cancer: relevant therapy, not timing, is paramount. *Lancet* 2010;376:1120-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888975>.

306. Karam AK, Karlan BY. Ovarian cancer: the duplicity of CA125 measurement. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:335-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368726>.

307. Bast RC, Jr. CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: a reasonably accurate biomarker for a difficult disease. *Cancer* 2010;116:2850-2853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564390>.

308. Lindemann K, Kristensen G, Mirza MR, et al. Poor concordance between CA-125 and RECIST at the time of disease progression in patients with platinum-resistant ovarian cancer: analysis of the AURELIA trial. *Ann Oncol* 2016;27:1505-1510. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27407100>.

309. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, Creasman WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991;68:269-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070324>.

310. Van Der Velden J, Gitsch G, Wain GV, et al. Tamoxifen in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:301-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578494>.

311. Markman M, Webster K, Zanotti K, et al. Use of tamoxifen in asymptomatic patients with recurrent small-volume ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:390-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099951>.

312. Griffiths RW, Zee YK, Evans S, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:58-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178570>.

313. Rodriguez-Freixinos V, Mackay HJ, Karakasis K, Oza AM. Current and emerging treatment options in the management of advanced ovarian cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1063-1076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918413>.

314. An MW, Han Y, Meyers JP, et al. Clinical utility of metrics based on tumor measurements in phase II trials to predict overall survival outcomes in phase III trials by using resampling methods. *J Clin Oncol* 2015;33:4048-4057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503199>.

315. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16325893>.

316. Sharma R, Graham J, Mitchell H, et al. Extended weekly dose-dense paclitaxel/carboplatin is feasible and active in heavily pre-treated platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2009;100:707-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223898>.

317. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol 1991;9:389-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999708>.

318. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. Curr Oncol 2007;14:195-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938703>.

319. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003;361:2099-2106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826431>.

320. Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. Ann Oncol 2013;24:3028-3034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190964>.

321. Courtney A, Nemcek AA, Jr., Rosenberg S, et al. Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. J Vasc Interv Radiol 2008;19:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951041>.

322. Iyengar TD, Herzog TJ. Management of symptomatic ascites in recurrent ovarian cancer patients using an intra-abdominal semi-permanent catheter. Am J Hosp Palliat Care 2002;19:35-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171424>.

323. Brooks RA, Herzog TJ. Long-term semi-permanent catheter use for the palliation of malignant ascites. Gynecol Oncol 2006;101:360-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499957>.

324. White J, Carolan-Rees G. PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE Medical Technology Guidance. Appl Health Econ Health Policy 2012;10:299-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22779402>.

325. Roeland E, von Gunten CF. Current concepts in malignant bowel obstruction management. Curr Oncol Rep 2009;11:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508835>.

326. Baron TH. Interventional palliative strategies for malignant bowel obstruction. Curr Oncol Rep 2009;11:293-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508834>.

327. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. Cancer 2007;109:685-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17219441>.

328. Harter P, Heitz F, Mahner S, et al. Surgical intervention in relapsed ovarian cancer is beneficial: pro. Ann Oncol 2013;24 Suppl 10:x33-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265400>.

329. Schorge JO, Wingo SN, Bhole R, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. Int J Gynaecol Obstet 2010;108:123-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892337>.

330. Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. J Gynecol Oncol 2010;21:75-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20613895>.

331. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. Cancer 2000;88:144-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618617>.

332. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. Br J Cancer 2005;92:1026-1032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770211>.

333. 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;106:1933-1939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572412>.

334. Matsuo K, Enos ML, Im DD, et al. Clinical relevance of extent of extreme drug resistance in epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2010;116:61-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840886>.

335. Karam AK, Chiang JW, Fung E, et al. Extreme drug resistance assay results do not influence survival in women with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2009;114:246-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500821>.

336. Burstein HJ, Mangu PB, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays. J Clin Oncol 2011;29:3328-3330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788567>.

337. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2005;15 Suppl 1:18-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839954>.

338. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol 2006;24:4699-4707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966687>.

339. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;7:CD006910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835762>.

340. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. Br J Cancer 2012;107:588-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836511>.

341. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010;28:3323-3329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498395>.

342. Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. Gynecol Oncol 2007;104:612-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069876>.

343. Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. Gynecol Oncol 2007;105:358-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258800>.

344. Gladiëff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. Ann Oncol 2012;23:1185-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976386>.

345. Gibson JM, Alzghari S, Ahn C, et al. The role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Oncologist 2013;18:1022-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881990>.

346. Staropoli N, Ciliberto D, Botta C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the management of ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Cancer Biol Ther* 2014;15:707-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658024>.

347. Mahner S, Meier W, du Bois A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Eur J Cancer* 2015;51:352-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534295>.

348. Benigno BB, Burrell MO, Daugherty P, Hernandez P. A phase II nonrandomized study of nab-paclitaxel plus carboplatin in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian or primary peritoneal cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 5011. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.5011.

349. Maurer K, Michener C, Mahdi H, Rose PG. Universal tolerance of nab-paclitaxel for gynecologic malignancies in patients with prior taxane hypersensitivity reactions. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541630>.

350. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:561-568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882986>.

351. Elit L, Hirte H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. *Onco Targets Ther* 2013;6:107-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459506>.

352. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent

and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385103>.

353. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281662>.

354. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602086>.

355. Markman M. Pegylated liposomal doxorubicin: appraisal of its current role in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag Res* 2011;3:219-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792330>.

356. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469322>.

357. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586591>.

358. Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:2686-2691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332726>.

359. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian

cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2011;29:242-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115872>.

360. Herzog TJ, Sill MW, Walker JL, et al. A phase II study of two topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study (GOG 146Q). Gynecol Oncol 2011;120:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168198>.

361. Friedlander ML, Stockler M, O'Connell R, et al. Symptom burden and outcomes of patients with platinum resistant/refractory recurrent ovarian cancer: a reality check: results of stage 1 of the gynecologic cancer intergroup symptom benefit study. Int J Gynecol Cancer 2014;24:857-864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844219>.

362. Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, et al. The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006;100:412-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298422>.

363. Bolis G, D'Incalci M, Gramellini F, Mangioni C. Adriamycin in ovarian cancer patients resistant to cyclophosphamide. Eur J Cancer 1978;14:1401-1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/738344>.

364. de Palo GM, de Lena M, Di Re F, et al. Melphalan versus adriamycin in the treatment of advanced carcinoma of the ovary. Surg Gynecol Obstet 1975;141:899-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1103333>.

365. Dieras V, Bougnoux P, Petit T, et al. Multicentre phase II study of oxaliplatin as a single-agent in cisplatin/carboplatin +/- taxane-pretreated ovarian cancer patients. Ann Oncol

2002;13:258-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886003>.

366. Hubbard SM, Bakes P, Young RC. Adriamycin therapy for advanced ovarian carcinoma recurrent after chemotherapy. Cancer Treat Rep 1978;62:1375-1377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/688281>.

367. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2009;27:1426-1431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224848>.

368. Rothenberg ML, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase II trial of vinorelbine for relapsed ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004;95:506-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581954>.

369. Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. J Clin Oncol 1996;14:2546-2551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823334>.

370. Alberts DS, Jiang C, Liu PY, et al. Long-term follow-up of a phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer in the Southwest Oncology Group. Int J Gynecol Cancer 2004;14:224-228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086720>.

371. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. J Clin Oncol 1992;10:243-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732425>.

372. Ferrandina G, Ludovisi M, De Vincenzo R, et al. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent

ovarian cancer: a phase II study. Ann Oncol 2007;18:1348-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470449>.

373. Wolf JK, Bodurka DC, Verschraegen C, et al. A phase II trial of oral capecitabine in patients with platinum--and taxane--refractory ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. Gynecol Oncol 2006;102:468-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16516276>.

374. Wadler S, Yeap B, Vogl S, Carbone P. Randomized trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma: initial and long term results--Eastern Cooperative Oncology Group Study E2878. Cancer 1996;77:733-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8616766>.

375. Yokoyama Y, Mizunuma H. Recurrent epithelial ovarian cancer and hormone therapy. World J Clin Cases 2013;1:187-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24303498>.

376. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. Gynecol Oncol 1996;62:4-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690289>.

377. Rao GG, Miller DS. Hormonal therapy in epithelial ovarian cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:43-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375643>.

378. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkarakas J, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. Oncology 2004;66:112-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138362>.

379. Bowman A, Gabra H, Langdon SP, et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. Clin Cancer Res 2002;8:2233-2239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114425>.

380. del Carmen MG, Fuller AF, Matulonis U, et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic mullerian cancer. Gynecol Oncol 2003;91:596-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675683>.

381. Ramirez PT, Schmeler KM, Milam MR, et al. Efficacy of letrozole in the treatment of recurrent platinum- and taxane-resistant high-grade cancer of the ovary or peritoneum. Gynecol Oncol 2008;110:56-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457865>.

382. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2015;33:4015-4022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351349>.

383. Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2010;119:32-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584542>.

384. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007;25:5165-5171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024863>.

385. Emile G, Chauvenet L, Tigaud JM, et al. A clinical experience of single agent bevacizumab in relapsing ovarian cancer. Gynecol Oncol 2013;129:459-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474345>.

386. Bidus MA, Webb JC, Seidman JD, et al. Sustained response to bevacizumab in refractory well-differentiated ovarian neoplasms. Gynecol Oncol 2006;102:5-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697451>.

387. Wright JD, Hagemann A, Rader JS, et al. Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian

carcinoma: A retrospective analysis. Cancer 2006;107:83-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16736514>.

388. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. Gynecol Oncol 2007;107:118-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658587>.

389. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014;32:1302-1308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637997>.

390. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2014;32:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637999>.

391. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. 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;30:2039-2045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529265>.

392. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2014;32:1309-1316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687829>.

393. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2015;139:10-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271155>.

394. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:779-791. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28438473>.

395. Suh DH, Lee KH, Kim K, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014. J Gynecol Oncol 2015;26:156-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872896>.

396. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol 2011;12:852-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862407>.

397. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010;376:245-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609468>.

398. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. J Clin Oncol 2010;28:2512-2519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406929>.

399. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012;366:1382-1392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452356>.

400. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. J Clin Oncol 2015;33:244-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685>.

401. Butler T, Maravent S, Boisselle J, et al. A review of 2014 cancer drug approvals, with a look at 2015 and beyond. P T 2015;40:191-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798040>.
402. Deeks ED. Olaparib: first global approval. Drugs 2015;75:231-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616434>.
403. Kim G, Ison G, McKee AE, et al. FDA approval summary: olaparib monotherapy in patients with deleterious germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy. Clin Cancer Res 2015;21:4257-4261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187614>.
404. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. 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. Lancet Oncol 2017;18:1274-1284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28754483>.
405. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. Clin Cancer Res 2017;23:4095-4106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264872>.
406. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:75-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908594>.
407. Balasubramaniam S, Beaver JA, Horton S, et al. FDA Approval Summary: Rucaparib for the treatment of patients with deleterious BRCA mutation-associated advanced ovarian cancer. Clin Cancer Res 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751443>.
408. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2016;375:2154-2164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717299>.
409. Scott LJ. Niraparib: first global approval. Drugs 2017;77:1029-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28474297>.
410. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. Oncologist 2012;17:1515-1533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024155>.
411. Ayhan A, Celik H, Taskiran C, et al. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2003;24:223-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807228>.
412. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. J Clin Oncol 2001;19:1015-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181664>.
413. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 2006;24:2917-2931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651642>.
414. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. Gynecol Oncol 2005;96:784-791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721426>.
415. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer

Reporting (ICCR). Mod Pathol 2015;28:1101-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089092>.

416. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S20-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341576>.

417. Magazzino F, Katsaros D, Ottaiano A, et al. Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer: results from the multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 retrospective study. Int J Gynecol Cancer 2011;21:1063-1070. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633300>.

418. Prendergast EN, Holzapfel M, Mueller JJ, et al. Three versus six cycles of adjuvant platinum-based chemotherapy in early stage clear cell ovarian carcinoma - A multi-institutional cohort. Gynecol Oncol 2017;144:274-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979319>.

419. Massad LS, Gao F, Hagemann I, Powell M. Clinical outcomes among women with mucinous adenocarcinoma of the ovary. Gynecol Obstet Invest 2016;81:411-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583769>.

420. Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. A national population-based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. Virchows Arch 2015;467:79-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894432>.

421. McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. Histopathology 2005;47:231-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115224>.

422. de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. Int J Gynecol

Cancer 2009;19:1160-1165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823050>.

423. Sato S, Itamochi H, Kigawa J, et al. Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: a potential treatment strategy. Cancer Sci 2009;100:546-551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154404>.

424. Madore J, Ren F, Filali-Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. J Pathol 2010;220:392-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19967725>.

425. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:945-952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683400>.

426. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 2012;118:3087-3094. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072418>.

427. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. Gynecol Oncol 2012;125:661-666. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406638>.

428. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal maintenance therapy for women with low grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum [abstract]. J Clin Oncol 2016;34:Abstract 5502. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/164517-176>.

429. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. J Natl

Cancer Inst 2000;92:699-708. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793106>.

430. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. J Clin Oncol 2017;35:1103-1111. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28221866>.

431. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. Int J Gynecol Cancer 2011;21:1414-1421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795985>.

432. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 2007;25:2938-2943. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617525>.

433. Brown J, Friedlander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GFIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S48-54. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341580>.

434. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. J Clin Oncol 1990;8:715-720. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690272>.

435. Gershenson DM, Frazier AL. Conundrums in the management of malignant ovarian germ cell tumors: Toward lessening acute morbidity and late effects of treatment. Gynecol Oncol 2016;143:428-432. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569583>.

436. Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. Eur J Gynaecol Oncol 2004;25:315-320. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15171308>.

437. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. Cancer 2000;89:391-398. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918171>.

438. Vazquez I, Rustin GJ. Current controversies in the management of germ cell ovarian tumours. Curr Opin Oncol 2013;25:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942298>.

439. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. Cancer Treat Rev 2008;34:427-441. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378402>.

440. Tangir J, Zeltermann D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. Obstet Gynecol 2003;101:251-257. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576247>.

441. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg 2004;39:424-429; discussion 424-429. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017564>.

442. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. Br J Cancer 2011;105:493-497. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21772335>.

443. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). Gynecol Oncol 2010;119:48-52. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599258>.

444. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol

2014;32:465-470. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395845>.

445. Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. Am J Obstet Gynecol 1999;181:353-358. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10454682>.

446. Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, et al. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. Int J Gynecol Cancer 2008;18:43-50. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466047>.

447. Marina NM, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. J Clin Oncol 1999;17:2137-2143. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561269>.

448. Billmire DF, Krailo M, Rodriguez-Galindo C, Frazier AL. Reply to G. Mangili et al and C. Lhomme et al. J Clin Oncol 2014;32:2816-2817. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071123>.

449. Lhomme C, Leary A, Uzan C, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I ovarian germ cell tumors: should indications and treatment modalities be different in young girls and adults? J Clin Oncol 2014;32:2815-2816. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071130>.

450. Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, Pignata S. Surveillance policy for stage IA malignant ovarian germ cell tumors in children and young adults. J Clin Oncol 2014;32:2814-2815. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071128>.

451. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. Gynecol Oncol

2005;97:489-496. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863149>.

452. Williams S, Blessing JA, Liao SY, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1994;12:701-706. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512129>.

453. Kang H, Kim TJ, Kim WY, et al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor. Gynecol Oncol 2008;111:106-110. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18656249>.

454. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. J Clin Oncol 1998;16:702-706. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469360>.

455. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. J Clin Oncol 1997;15:2553-2558. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215824>.

456. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 1998;16:1287-1293. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552027>.

457. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. Cancer 2003;97:1869-1875. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673712>.

458. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844-1852. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164194>.

459. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. *Lancet* 2001;357:739-745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253966>.

460. Bamias A, Aravantinos G, Kastriotis I, et al. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): a risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Urol Oncol* 2011;29:189-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362863>.

461. Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Hamilos G, et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2004;95:695-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581984>.

462. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95:496-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581952>.

463. Reddy Ammakkanavar N, Matei D, Abonour R, Einhorn LH. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:226-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452440>.

464. Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F. Growing teratoma syndrome of the ovary showing three patterns of metastasis: a case report. *Case Rep Oncol* 2013;6:544-549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24348391>.

465. Matsushita H, Arai K, Fukase M, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary after fertility-sparing surgery and successful pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:221-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068327>.

466. Amsalem H, Nadjari M, Prus D, et al. Growing teratoma syndrome vs chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;92:357-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751185>.

467. Djordjevic B, Euscher ED, Malpica A. Growing teratoma syndrome of the ovary: review of literature and first report of a carcinoid tumor arising in a growing teratoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1913-1918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043048>.

468. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031>.

469. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-6555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170162>.

470. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652649>.

471. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell

tumor. J Clin Oncol 1998;16:2500-2504. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667270>.

472. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2002;20:1859-1863. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919245>.

473. Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, et al. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. Semin Oncol 1994;21:102-108. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7992061>.

474. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, et al. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). Cancer 1985;56:243-248. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2988740>.

475. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. Br J Cancer 2013;109:29-34. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756859>.

476. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. J Clin Oncol 2007;25:2944-2951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617526>.

477. Lee IH, Choi CH, Hong DG, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. J Gynecol Oncol 2011;22:188-195. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998762>.

478. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S42-47. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341579>.

479. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. Gynecol Oncol 2007;104:396-400. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030354>.

480. Wolf J, Brown J. Management of stromal tumors of the ovary: ASCO; 2008.

481. Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? Gynecol Oncol 2009;113:86-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19162310>.

482. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol 2003;21:1180-1189. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637488>.

483. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. J Clin Oncol 2003;21:2357-2363. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805338>.

484. Park JY, Jin KL, Kim DY, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol 2012;125:80-86. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210469>.

485. Gurumurthy M, Bryant A, Shanbhag S. Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell tumours of the ovary (primary and recurrent). Cochrane Database Syst Rev 2014;4:CD006912. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753008>.

486. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1999;72:131-137. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10021290>.

487. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:446-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18494093>.

488. Teoh D, Freedman R, Soliman PT. Nearly 30 years of treatment for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2010;3:14-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740152>.

489. Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN. Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:340-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136798>.

490. Korach J, Perri T, Beiner M, et al. Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:830-833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574768>.

491. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1996;41:393-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8799913>.

492. Tao X, Sood AK, Deavers MT, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2009;114:431-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524286>.

493. Pacaut C, Bourmaud A, Rivoirard R, et al. Uterine and ovary carcinosarcomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol* 2015;38:272-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751320>.

494. George EM, Herzog TJ, Neugut AI, et al. Carcinosarcoma of the ovary: natural history, patterns of treatment, and outcome. *Gynecol*

Oncol 2013;131:42-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838036>.

495. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;125:271-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155675>.

496. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:316-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362309>.

497. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S55-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341582>.

498. Jernigan AM, Fader AN, Nutter B, et al. Ovarian carcinosarcoma: effects of cytoreductive status and platinum-based chemotherapy on survival. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:490508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781249>.

499. Chun KC, Kim JJ, Kim DY, et al. Optimal debulking surgery followed by paclitaxel/platinum chemotherapy is very effective in treating ovarian carcinosarcomas: a single center experience. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:208-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968161>.

500. Brown E, Stewart M, Rye T, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 2004;100:2148-2153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15139057>.

501. Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, et al. Carcinosarcoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:22-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17451459>.

502. Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH, et al. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed mullerian tumors of the ovary.

Gynecol Oncol 2002;85:459-463. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12051874>.

503. Inthasorn P, Beale P, Dalrymple C, Carter J. Malignant mixed müllerian tumour of the ovary: prognostic factor and response of adjuvant platinum-based chemotherapy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003;43:61-64. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755351>.

504. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Rodriguez N, et al. Carcinosarcoma of the ovary: a case-control study. Gynecol Oncol 2011;121:477-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420726>.

505. Leiser AL, Chi DS, Ishill NM, Tew WP. Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: the memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Gynecol Oncol 2007;105:657-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395252>.

506. Loizzi V, Cormio G, Camporeale A, et al. Carcinosarcoma of the ovary: analysis of 13 cases and review of the literature. Oncology 2011;80:102-106. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677454>.

507. Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, et al. Carcinosarcoma of the ovary—a case series. Gynecol Oncol 2006;100:128-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213011>.

508. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. Virchows Arch 2012;460:237-249. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322322>.

509. Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL, Jr., et al. Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. Gynecol Oncol 1995;59:390-393. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8522261>.

510. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. Gynecol Oncol 1992;47:150-158. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1468692>.

511. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1995;13:2752-2756. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595734>.

512. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. Am J Surg Pathol 2002;26:1111-1128. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218568>.

513. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. J Clin Oncol 2007;25:2928-2937. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617524>.

514. Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). Int J Gynecol Cancer 2014;24:S5-8. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341581>.

515. Burger CW, Prinssen HM, Baak JP, et al. The management of borderline epithelial tumors of the ovary. Int J Gynecol Cancer 2000;10:181-197. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240673>.

516. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. Int J Gynecol Cancer 2011;21:951-963. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697684>.

517. Wingo SN, Knowles LM, Carrick KS, et al. Retrospective cohort study of surgical staging for ovarian low malignant potential tumors. Am J Obstet Gynecol 2006;194:e20-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647891>.

518. Winter WE, 3rd, Kucera PR, Rodgers W, et al. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. Obstet Gynecol 2002;100:671-676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383532>.

519. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. Cancer 1990;65:578-585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297647>.

520. Shih KK, Zhou QC, Aghajanian C, et al. Patterns of recurrence and role of adjuvant chemotherapy in stage II-IV serous ovarian borderline tumors. Gynecol Oncol 2010;119:270-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719369>.

521. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, et al. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). Gynecol Oncol 1991;41:230-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1869100>.

522. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. Cancer 1996;78:278-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8674004>.