

卵巢癌の予後因子に関する研究

落 合 和 徳

東京慈恵会医科大学産婦人科講座, 臨床腫瘍部

PROGNOSTIC FACTORS OF OVARIAN CANCER

Kazunori OCHIAI

*Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Clinical Oncology,
The Jikei University School of Medicine*

Prognostic factors of ovarian cancer were reviewed. Factors could be divided into three groups: patient factors, tumor factors, and treatment factors. Of the patient factors, age and performance status influenced survival rate significantly. Tumor factors, such as stage, histopathologic findings, histologic grade, and expression of cancer-related genes, also significantly affected survival. Treatment factors, such as residual tumor size and the chemotherapeutic regimen, were also important for prognosis. These prognostic factors and therapeutic results, suggest that maximal debulking surgery and chemotherapy with paclitaxel and carboplatin should be performed, especially for patients with advanced disease.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2005; 120: 143-51)

Key words: ovarian cancer, prognostic factor, residual tumor size

I. はじめに

卵巢癌は予後不良の疾患として知られており, 世界的統計を見ても進行症例の5年生存率はいまだに30%を下回っている(Fig. 1). 本邦における年齢調整死亡率は2000年で婦人10万対4.5と報告され(Fig. 2), 死亡数も年間4,000人をこえている(Fig. 3). 今後も増加傾向にあると思われ, 2015年の罹患数は約12,200人, 年齢訂正罹患率は10.2に達すると推計されている¹⁾. 卵巢癌は化学療法に比較的感受性があるとされ, プラチナ製剤やタキサン製剤の導入により, 生存率の向上が認められ卵巢癌撲滅の期待が一気に膨らんだが, いまだ抗癌剤だけの根治は望むべくもなく, 適切な手術との組み合わせではじめて延命効果が期待できる. 卵巢癌の予後に関与する因子については多くの報告がなされているが, 大別して患者自身の因子(患者因子), 腫瘍のもつ因子(腫瘍因子), 治療にかかわる因子(治療因子)の3つに分けるこ

とができる(Fig. 4). 本稿はOchiaiら²⁾の研究に最近の文献的検討を加えて概説したものである.

II. 研究対象と方法

本邦の卵巢癌患者1,185例を対象に過去の診療録からアンケート方式で患者背景, 治療内容, 予後を調査しどのような因子が予後にかかわっているかを検討した. 生存率の解析にはカプランマイヤー法を用い, 生存率の差の検定にはログランク法, ならびに一般化ウィルコクソン法を用い, $p < 0.05$ を有意とした. 1,185例の進行期別分類, 組織別分類をTable 1に示した. 進行期を見ると比較的早期で発見されるのは1,185例中557例(47%), 進行例で発見されるのがこれに対して628例(53%)と発見時半数以上が進行例であることがわかる. 組織型別には, 漿液性が575例(49%)と一番多く, これに粘液性290例(24%), 明細胞癌143例(13%), 類内膜性134例(11%)と続いた.

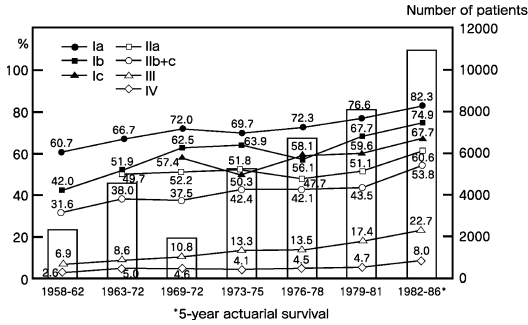


Fig. 1. Five year survival rate of ovarian cancer patients — Year trend by FIGO staging

Table 1. Patient's distribution by stage and histology

Stage Histology	I	II	III	IV	Total
Serous	115	74	290	96	575
Mucinous	148	20	67	15	250
Endometrioid	53	27	46	8	134
Clear cell	60	33	42	8	143
Undifferentiated	5	9	18	14	46
Unclassified	9	4	17	7	37
Total	390	167	480	148	1,185

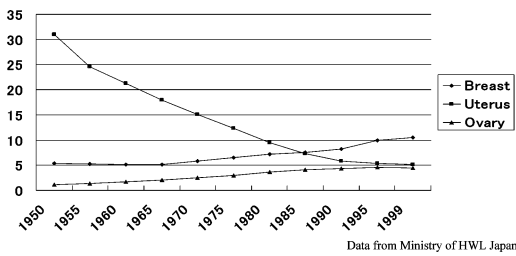


Fig. 2. Age adjusted death rate in Japan (1950-1999)

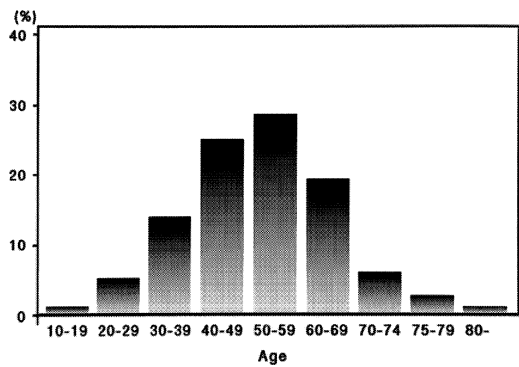


Fig. 5. Age distribution of patients

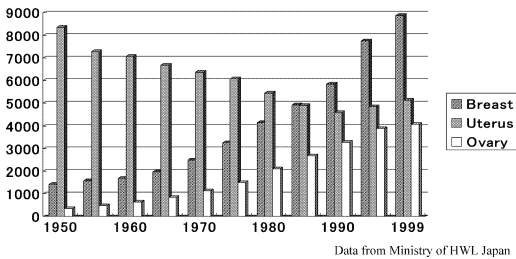


Fig. 3. Gynecologic cancer death in Japan (1950-1999)

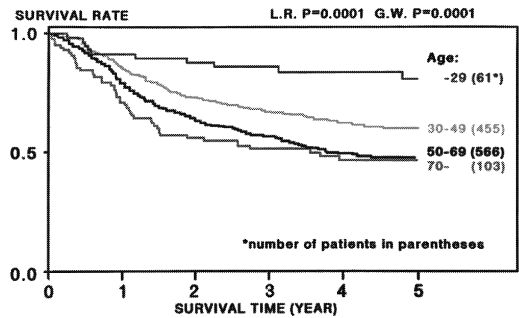


Fig. 6. Survival rate by patient's age

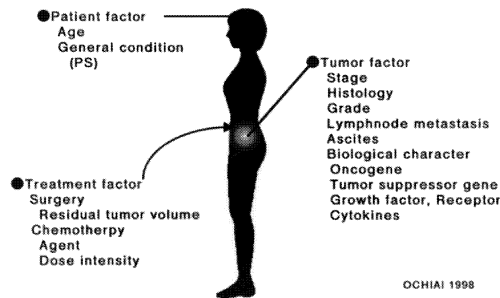


Fig. 4. Prognostic factors of ovarian cancer

III. 結 果

1. 患者因子

1) 年齢

対象症例の年齢分布をみると50-59歳をピークにした正規分布を示す (Fig. 5)。しかしこの最多年齢帯周辺の患者数をみると40歳代のほうが60歳代より多く、閉経前から閉経後にかけての時期

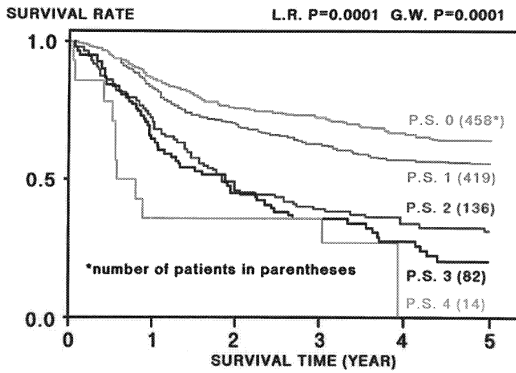


Fig. 7. Survival rate by performance status

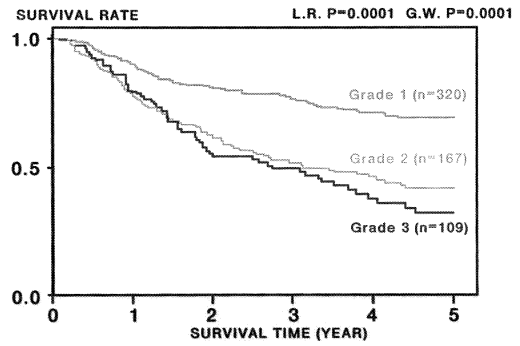


Fig. 10. Survival rate by histologic grade

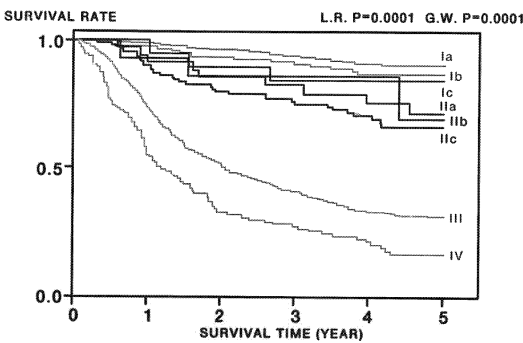


Fig. 8. Survival rate by stage

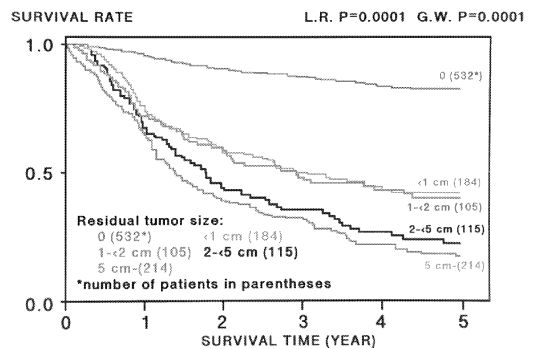


Fig. 11. Survival rate by size of residual tumor

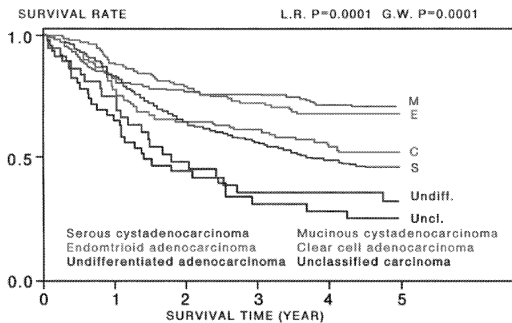


Fig. 9. Survival rate by histologic classification

が卵巣癌好発年齢であることが推測される。

年齢は若い方が予後が良好で、50歳以上の症例に比べ、49歳以下の予後は良好であった。(Fig. 6)

2) 全身状態

Performance status (PS) は全身状態を示すよい指標であるが、疾患が日常生活にまったく影響を与えない PS 0 の予後は良好であり、全身状態が悪化するにつれて予後が不良となる。(Fig. 7)

2. 腫瘍因子

1) 進行期

腫瘍の進展とともに予後が悪くなることは明らかであるが、卵巣癌でもその傾向は著明である。片側の卵巣に限局した Ia 期で発見された場合は5年生存率が90%にも達するのに IV 期では20%にも達しない (Fig. 8)。したがって卵巣癌の予後改善には早期発見が重要である。

2) 組織型

組織型別では有意差は認められなかった (Fig. 9)。しかし組織全体で予後を論じることはあまり適当とはいえない。というのは Table 1 にも示したように漿液性腺癌は進行例に多く、粘液性腺癌、明細胞癌は比較的早期症例に多いからである。

3) 組織学的分化度

組織学的分化度は予後とよく相関した (Fig. 10)。組織学的によく分化した高分化癌の予後は低分化癌に比べて予後良好であった。

3. 治療因子

1) 手術

卵巣癌では初回手術時の残存腫瘍の大きさが、直接予後に反映されることから、腫瘍組織の減量 (cytoreduction) は極めて重要な意義をもつ。数ある予後因子の中でもわれわれが自らの手で直接関与する因子であり、本研究でも残存腫瘍の直径が2 cm 以下に縮小された症例の予後は比較的良好である (Fig. 11)。それゆえ腫瘍をいかに切除するかは大変重要な課題である。

2) 化学療法

卵巣癌の標準化学療法としてながらく CAP 療法が行われてきた。これは cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin の併用療法で、これから adriamycin を除いたものが CP 療法である。この中でプラチナ投与量が最も重要な予後因子であり、17.5 mg/m²/week 以上の dose intensity があるか否かでとくに進行期症例の予後が異なることを報告してきた³⁾。今回、後述するタキサン製剤が卵巣癌化学療法のキードラッグとして導入されてきたので、化学療法剤と予後に関する検討は別稿

に譲ることとする。

IV. 最近の卵巣癌診療の動向 — 考察にかえて

1. 早期発見の工夫

卵巣癌患者の過半数が III 期 IV 期の進行癌であり、かつ進行期と予後が著しく相関することを考えると、早期発見は卵巣癌全体の予後改善には必須と考えられる。子宮癌検診受診者に対し内診と同時に経膈超音波を用い、卵巣の状態をチェックすることが行われている。また CA125 と経膈超

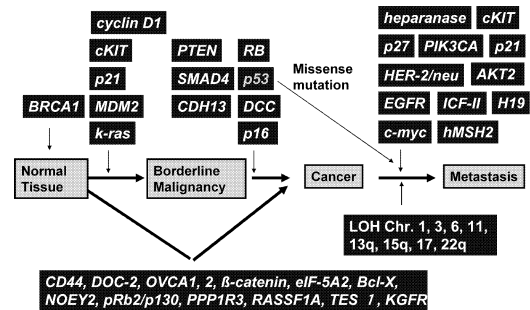


Fig. 12. Hypothetical model of carcinogenesis of ovarian cancer

Table 2. Cancer-related gene expression in ovarian cancer by histology

Histology	<i>K-ras</i>	<i>p53</i>	<i>RB</i>	<i>p16^{INK4A}</i>	<i>p19^{ARF}</i>	<i>Smad4</i>	<i>PTEN</i>	<i>p51</i>
SA	0/11	6/25	0/25	0/25	0/25	1/12	1/11	0/11
MA	0/6	1/12	1/12	1/12	1/12	1/7	1/6	0/6
EA	1/5	2/14	1/14	0/14	0/14	0/7	1/5	0/5
CCA	1/12	2/18	3/18	1/18	1/18	1/12	0/12	0/12
MET	0/3	3/6	0/6	0/6	0/6	0/3	0/1	0/1

SA : serous adenocarcinoma, MA : mucinous adenocarcinoma,
EA : endometrioid adenocarcinoma, CCA : clear cell adenocarcinoma,
MET : mixed epithelial tumor

Table 3. Cancer-related gene expression in ovarian cancer by FIGO stage

Stage	<i>K-ras</i>	<i>p53</i>	<i>RB</i>	<i>p16^{INK4A}</i>	<i>p19^{ARF}</i>	<i>Smad4</i>	<i>PTEN</i>	<i>p51</i>
I	2/15	1/23	3/23	1/23	1/23	1/16	2/15	0/15
II	0/7	3/11	1/11	1/11	1/11	1/8	0/7	0/7
III	0/10	9/31	0/31	0/31	0/31	0/12	0/10	0/10
IV	0/4	1/12	1/12	0/12	0/12	1/7	1/4	0/4
I-II	2/22	4/34	4/34	2/34	2/34	2/24	2/22	0/22
III-IV	0/14	10/43	1/43	0/43	0/43	1/19	1/14	0/14
Total	2/36 (6%)	14/77 (18%)	5/77 (7%)	2/77 (3%)	2/77 (3%)	3/43 (7%)	3/36 (8%)	0/36 (0%)

音波をスクリーニングに用いる試みもなされているが I 期での陽性率が低く、NCI の Consensus Meeting でもこの両者を用いたスクリーニングの有用性は低く一般化することはできないと報告している。しかし、卵巣癌発生にもとづいてハイリスク対象者を絞り込めばスクリーニングも意味があるとされる。

表層上皮は多分化能を有するため、外方への腫瘍性発育や、陥入して封入嚢腫(inclusion cyst)を形成するなどの過程においていろいろなミューラー管上皮ないし卵管上皮への分化をおこすとされている。そして卵巣表層上皮ないし卵管上皮に類似した漿液性腫瘍、子宮内膜上皮に類似した類内膜腫瘍、子宮頸管腺上皮に類似した粘液性腫瘍などが形成される。

卵巣癌発生の危険因子として、未婚、未妊、不妊症などが挙げられている。これらに加え卵巣腫瘍が思春期前後には少なく、更年期周辺で多く、また年齢が増すにつれて少なくなるなどという事実から、腫瘍発生には内分泌的な因子の関与が考えられている。また、反復する排卵による卵巣上皮の外傷が卵巣腫瘍発生の一因であるとする説もあり、これは排卵誘発剤を使用した婦人に卵巣癌発生が多く、一方経口避妊薬を服用した婦人や多産の婦人、すなわち人工的または自然に排卵が抑制された婦人には卵巣癌発生が少ないという疫学的調査の結果と符合する。すなわち排卵に伴う表層上皮の障害と修復の過程で上皮細胞に永続的な DNA の損傷を引き起こし腫瘍化への道を辿ることも推測できる。さらにまた、タルク、マグネシウム、シリコンなどの外的因子、あるいは喫煙も発癌に関与しているとされている。食習慣、とくにコレステロール摂取量の増加などの食生活の変化が、昨今の卵巣癌発生の増加傾向と関連しているといわれている。

また以前より、卵巣癌の家族発生についての報告もあり、第一親等の親族に卵巣癌をもつものの相対危険率は 17 倍以上とされている。卵巣癌発生増殖に関与するといわれている癌遺伝子としては *K-ras*, *c-erbB-2*, *myc* などが、また家族性卵巣癌家系には BRCA-1 癌遺伝子が挙げられている。さらに p53, RB, DCC などの癌抑制遺伝子が卵巣癌において高率に欠失しているとの報告もあり、

卵巣癌発生にこれらの癌遺伝子、抑制遺伝子が相互に関与している可能性が示唆されている (Fig. 12)。教室で検討した癌関連遺伝子の卵巣癌での発現異常を Table 2, 3 に示す。

2. 進行期別治療戦略

1) I 期, II 期

片側あるいは両側の卵巣に病巣が局限した Ia, Ib 期でかつ組織学的に高分化 (Grade 1, 2) の場合は手術療法が主体であり、腹式子宮単純全摘術 (TAH), 両側付属器切除術 (BSO), 大網切除術 (OMTX) が標準術式である。しかし妊娠することのできる能力 (妊孕性) の温存を希望する婦人には、患側の付属器切除術を行うがこれだけでも良好な予後が得られる⁴⁾。ただし明細胞癌は転移再発の傾向が高く、保存手術の適応にはならないとされている。

このほかの I 期症例は再発の危険性が 20% 位ある⁵⁾⁶⁾ ことから上記手術に加えリンパ節の検索が必須となる。さらに骨盤内他臓器転移の認められる II 期では TAH, BSO, OMTX に加え、傍大動脈 (PA) および骨盤内 (Pelv) リンパ節郭清 (LNX), 積極的な腫瘍減量手術 (cytoreduction surgery, debulking surgery) が行われる。術後の化学療法は必須であり 6 コース行う。

これらの高危険群早期卵巣癌の化学療法の必要性に関し、最近興味ある報告が発表された。European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) と International Collaborative Ovarian Neoplasm trial group (ICON) は 1990 年から開始した Adjuvant Clinical Trial in Ovarian Neoplasm (ACTION) trial (対象: stage Ia, Ib (grade 2, 3), Ic, IIa (all grade), clear cell carcinoma) と、1991 年から開始した ICON1 study (対象: 補助化学療法を行うかどうか迷う早期卵巣癌) をあわせて解析した。それによると overall survival (OS), recurrence-free survival (RFS) とともに補助化学療法を行うほうが予後良好であった⁷⁾。しかしこの効果は正確なステージングが行われていなかったサブグループのみで認められている可能性があり、正確にステージングされて早期癌と診断されたものに対する補助化学療法の有用性については不明である⁸⁾。

Gynecologic Oncology Group (GOG) の GOG157 でも同様の検討がなされており、高危険群早期卵巣癌 (stage Ia, Ib (grade 2, 3), Ic, II) に対し carboplatin (CBDCA) AUC 7.5+paclitaxel (PTX) 175 mg/m² (3 hr) を3コース投与する群と6コース投与する群を比較した。6コース投与群の相対危険度は HR=0.672 (95% CI: 0.416-1.08) で、再発頻度も3コース群 27%、6コース群 19%と6コース群が良好であった⁹⁾。残念ながら統計学的有意差は認められなかったがこれはサンプルサイズが小さかったためだともいわれており、これらの結果をもって高危険群早期卵巣癌の補助化学療法を省略する根拠とはなりえず、現時点では Ia 期, Grade I の場合のみ化学療法を省略しそれ以上に進展したものについては化学療法を実施すべきであろう¹⁰⁾⁻¹²⁾。現在進行中のプロトコールに GOG175 があるが、これでは高危険群早期卵巣癌の術後に CBDCA AUC6+PTX 175 mg/m² を3コース投与し、その後経過観察群と PTX 40 mg/m² 毎週 24 週投与するものである。

2) 進行癌 (III 期, IV 期)

骨盤腔をこえ腹腔内に転移浸潤したり、後腹膜リンパ節への転移の見られる III 期では腫瘍減量手術と化学療法の併用が標準である。残存腫瘍径が 2 cm 以内に減量できるいわゆる optimal surgery が期待される場合には TAH, BSO, OMTX に加え、傍大動脈および骨盤内リンパ節郭清が行われ予後の改善が期待される。しかし残存腫瘍が 2 cm を超える場合は予後が不良である¹³⁾⁻¹⁵⁾。術後の化学療法は必須であり 6 コース行う。

Paclitaxel (TXL) が開発され、III 期, IV 期の進行卵巣癌を対象に TP 療法対 CP 療法の大規模比較試験 (GOG111) が行われた。これにより TP 療法の有用性が示され¹⁶⁾、さらに TP 療法と TJ 療法の比較試験で、奏効率、生存期間の同等性が、毒性のプロフィールの相違が示され、TJ 療法のほうが管理しやすいという結論に至った¹⁷⁾。したがって現在、TJ 療法が標準的化学療法レジメンとして、さらに多くの比較試験の対照群として取り上げられている。

Scottish Gynecological Cancer Trials Group (SCOTROC) では TXL を docetaxel (D) に変更

したレジメン (DJ 療法) を TJ 療法と比較している。これによると両群の OS, DFS (disease free survival) に差はないものの、末梢神経毒性、筋肉痛、骨痛、四肢脱力感などは DJ のほうが有意に良好であることが示され¹⁸⁾、これにより標準療法の選択肢がひろがった。以前、CP 療法とこれに adriamycin (A) を加えた CAP 療法の有用性の検討が行われ、meta-analysis で CAP 群が勝っていたが、同様の検討が TJ 療法においても行われている。TJ に epirubicin (E) を加え、その有用性を検討したが、OS, PFS に有意差はみられず、むしろ毒性が高まり、TEJ 療法の意義は乏しいものと思われる¹⁹⁾。

肝臓実質内転移や遠隔転移の認められる IV 期は全身状態が良好であれば、腫瘍減量手術を行うついで化学療法を施行する。しかし腫瘍減量手術の遂行が困難な場合には、組織採取、進行期決定のためのステージング手術 (試験開腹術) のみを行い、化学療法を数コース行って (Neo-adjuvant chemotherapy, NAC) その後反応を見てから主たる病変の切除を行うこともある。

3. 最近の治療的研究

1) Interval debulking surgery (IDS)

EORTC において van der Buurg ら¹⁵⁾ は残存腫瘍径が 1 cm 以下となった卵巣癌患者 278 例に 3 コースの CP 療法 (cyclophosphamide + cisplatin) を行った後、IDS を行った群と行わなかった群の予後を比較した。これによれば IDS を行った群は行わなかった群に比べ、中央値で 6 カ月の生存延長を認め ($p < 0.01$)、この手術は有意義であると結論している。一方 Rose らは GOG158 において同様の検討を行い、IDS により予後の差はみられなかったと報告した²⁰⁾。これらの結果を詳細に検討すると、初回手術時における婦人科腫瘍専門医の関与が GOG の研究では 95% に達し、一方 EORTC の研究ではわずか 7% であったことから、初回に婦人科腫瘍専門医による腫瘍縮小手術が達成できなければ 3 コースの化学療法後に IDS を行うべきであるとよみかえることができよう。

2) 腹腔内化学療法

初回手術時の残存腫瘍径が 2 cm 以下になった症例に対して、経静脈的な cyclophosphamide の

投与に加え、cisplatinの腹腔内もしくは経静脈的投与が比較された。報告によれば、cisplatinの腹腔内投与を行った群はメジアンで8カ月の生存の延長を認め²¹⁾、CP療法におけるcisplatinの腹腔内投与は経静脈的全身投与より患者の生存率を延長させることが示された。しかしながら現在主流となっているTP療法ないしTJ療法での詳細な検討はなく、taxan製剤との併用化学療法における腹腔内化学療法の意義については今後の検討課題である。

3) Neo-adjuvant chemotherapy (NAC)

EORTCではIIIc, IV期を対象にIDS群とNAC群の同等性比較検討を行っている。IDS群では、初回手術時にできる限り腫瘍組織を切除するも suboptimal に終わった症例を対象に、3コースの化学療法後にIDSを行い、さらに3コースの化学療法を追加するものである。一方NAC群は術前化学療法(NAC)を3コース行った後、奏効例と不変例にdebulking surgeryを行い、さらに術後3コースの化学療法を追加するものである²²⁾。

4) 維持化学療法

一定の化学療法のコースが終了し、臨床的寛解(CR)の得られた症例に対し、維持化学療法が必要かどうか迷うところである。GOG178²³⁾ではTJ療法後のCR例で、TXL 175 mg/m² (3 hr) 28日ごとに3コース投与群(128例)と12コース投与群(134例)を比較した。TXLの投与量は神経毒性のため13例がエントリーした時点で135 mg/m² (3 hr)に減量され、試験が継続された。中間解析で12コース投与群のPFSが有意に優れていたため($p=0.0035$; log-rank test, $p=0.0023$; Cox model analysis) 効果安全性委員会により試験継続中止が勧告され、以後のエントリーが中止されたため、本試験でのOSは求めることができなくなった。したがってこの結果から維持化学療法の長期予後に対する効果を知ることはできないが、再発時期を遅延させることは事実であり、この点は評価に値する。一方TJ療法6コースで寛解の得られたIc-IV期症例に対し、topotecan (1.5 mg/m², day1-5, 3週ごと, 4コース投与する)による維持化学療法群(137例)と無治療経過観察群(136例)の比較ではPFS, OSと

も有意差は見られなかった²⁴⁾。以上より、維持化学療法の治療的意義についてはいまだ一定の見解は得られておらず、今後も臨床研究として症例が蓄積されていくと思われる。

5) 再発症例

再発卵巣癌症例に対しては、secondary cytoreductionにより腫瘍摘出が可能であれば、これを行い、その後、化学療法を行う。Secondary cytoreductionは完遂できれば予後改善に寄与することが知られている²⁵⁾。前回化学療法最終投与から6カ月以内の再発・再燃には標準的治療はないが6カ月以上の再発には初回と同様の白金製剤を含むレジメンを投与する。その際の奏成功率は43%と報告されている²⁶⁾。またICON4研究でもプラチナ感受性の再発癌に対してはPTX+白金製剤がPTXを含まないプラチナベース化学療法より有効であることが示された²⁷⁾。

白金製剤が耐性になった症例の対応は困難な場合が多いが、初回治療後6カ月未満で再発した場合でも白金製剤の有用性があるとする報告もあり²⁷⁾、白金製剤の使用も検討に値する。Taxolは単剤で48%程度の奏成功率を示す²⁸⁾。しかし初回治療にTaxolが使われた場合は救済療法としてTaxolの有用性は低くむしろTaxotereの方が有効とされている²⁹⁾³⁰⁾。その他の薬剤としては、Doxil, Ifosphmide, VP16, CPT-11, Topotecanなどが有効と報告されている。

本宿題報告の機会を与えていただいた成医会会長栗原敏学長、ならびに座長の労をおとりいただいた産婦人科学講座の田中忠夫教授、そして卵巣癌の基礎、臨床研究に直接御指導いただいた恩師、寺島芳輝先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 癌統計白書一罹患/死亡/予後—1993. 富永祐民 ほか編. 東京: 篠原出版; 1993.
- 2) Ochiai K, Sasaki H, Terashima Y, Fukushima M. Prognostic factor analysis and treatment results of ovarian cancer in Japan. *Int J Technol Assess Health Care* 1994; 10: 406-25.
- 3) 寺島芳輝, 佐々木寛, 横山志郎, 落合和徳, 植田国昭, 吉川裕之ほか. 21施設による進行卵巣癌の治療成績: とくに治療法の相違による生

- 存率の差異を中心に。日産婦会誌 1993 ; 45 : 363-70.
- 4) Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Mangioni C. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 ; 104 : 1030-5.
 - 5) Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 263-73.
 - 6) Ahmed FY, Wiltshaw E. A'Hern RP, Nicol B, Shepherd J, Blake P, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2968-75.
 - 7) International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON 1) and European Organization for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm (EORTC-ACTION) : 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 : 105-12.
 - 8) Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma : European Organization for research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 113-25.
 - 9) Bell J, Brady M, Lage J, Look KY, Spirtos N, Walker J, et al. A randomized phase III trial of three versus six cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment in early stage ovarian epithelial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. 34th annual meeting of Society of Gynecologic Oncologists, #1, 2003.
 - 10) Guthrie D, Davy ML, Philips PR. A study of 656 patients with "early" ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1984 ; 17 : 363-9.
 - 11) Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, 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 : 1021-7.
 - 12) Hatae M, Onishi Y, Noda K, Yakushiji M, Ozaki K, Ochiai K, et al. Randomized trial on adjuvant iv chemotherapy CDDP+CPA versus PO chemotherapy CPA for stage IA ovarian cancer by Japanese Gynecologic Oncology and Chemotherapy Study Group. *Proc ASCO* 1998 ; 1412 366a.
 - 13) Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993 ; 71(4 Suppl) : 1534-40.
 - 14) Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 974-80.
 - 15) van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, 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 : 629-34.
 - 16) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Patridge EE, Look KY, 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.
 - 17) DuBois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, Bauknecht, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynecologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomized clinical trial of cis-platin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 1320-9.
 - 18) Vasey PA. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study : docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 ; # 804. (abst)

- 19) du Bois A, Weber B, Pfisterer J, Goupil A, Wagner U, Barats J, et al. Epirubicin/paclitaxel/carboplatin (TEC) vs. paclitaxel/carboplatin (TC) in first-line treatment of ovarian cancer FIGO stage IIB-IV Interim results of an AGO-GINECO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001 ; # 805. (abst)
- 20) Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, Moore DH, A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease : a Gynecologic Oncology Group study GOG152. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 ; # 802. (abst)
- 21) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1950-5.
- 22) National Cancer Institute Homepage ; <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
- 23) Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk B, Copeland LJ, Alvarez RD, 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 : 2460-5.
- 24) De Placido S, Scambia G, Di Vagno G, Naglieri E, Lombardi AV, Biamonte R, et al. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer : Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2635-42.
- 25) Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM, The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000 ; 88 : 144-53.
- 26) Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 389-93.
- 27) The ICON and AGO Collaborators: Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer : the ICON4/AGO-OVAR2.2 trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 2099-106.
- 28) Kohn EC, Sarosy G, Bicher A, Link C, Christian M, Steinberg SM, et al. Dose-intense taxol high response rate in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 18-24.
- 29) Vershraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, Guedes E, Steger M, Nelson-Taylor T, et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant mullerian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2733-9.
- 30) Rose PG, Blesing JA, Ball HG, Hoffman J, Warshal D, DeGeest K, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003 ; 88 : 130-5.