

CDDP の少量連日投与法と Cyclophosphamide との 併用療法による卵巣癌の治療成績

癌研究会附属病院婦人科

清水 敬生 梅沢 聡 竹島 信宏 平井 康夫
藤本 郁野 山内 一弘 荷見 勝彦

Chemotherapy of Ovarian Cancer Patients with a Combination of Low-dose Consecutive CDDP and Cyclophosphamide

Yoshio SHIMIZU, Satoshi UMEZAWA, Nobuhiro TAKESHIMA,
Yasuo HIRAI, Ikuno FUJIMOTO, Kazuhiro YAMAUCHI
and Katsuhiko HASUMI

Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital, Tokyo

概要 進行/再発卵巣癌に対して、CDDP の少量連日投与 ($10\text{mg}/\text{m}^2$, day1~7) と cyclophosphamide (CPM: $500\text{mg}/\text{m}^2$, day 1) との併用療法 (low-dose consecutive CP: LDC-CP) を行い、効果及び副作用について検討した。66症例の年齢は、中央値51歳 (23~75), PS は 0~2: 41例, 3~4: 25例であつた。reduction surgery/second look 後の adjuvant が42例, neoadjuvant が24例で、前治療として化療が行われた症例が6例含まれている。LDC-CP は2~9 (中央値: 4) コース行われ、以下の成績を得た。

1) 直接効果 (CR+PR/evaluable): FIGO Ic 期12例は not evaluable とした。全例 PS=0で、無病生存している。II~IV期の奏効率は12+19/54 (57.4%) であつた。

2) 組織型別直接効果: serous, endometrioid type は31/40 (77.5%) で、その他の組織型0+0/14 (0%) に比し、有意に奏効率が高かつた ($p<0.001$)。

3) 化療開始からの生存期間 (中央値, 平均値): Ic 期: not reached (NR), 1,309日, II期: NR, 809日, III期: NR, 1,180日, IV期: 451日, 691日 (各群間に有意差あり: $p=0.0452$)

4) 化療開始時の腫瘍径を $<2\text{cm}$ と $2\text{cm}\leq$ で比較すると、生存期間に有意差が認められた (log-rank法: $p=0.0389$)。しかしながら、neoadjuvant CP の導入により、 $5\text{cm}<$ 群は $2\sim5\text{cm}$ 群と同等の生存期間を示した。

5) WHO grade 3以上の副作用は、白血球減少、血小板減少がそれぞれ、4.2%, 2.5%認められたのみである。CDDP の bolus 投与に必発の消化器症状、腎障害はごく軽度であつた。

6) 対象病期をIII・IV期に限定すると、LDC-CP の予後因子として、PS, 腫瘍径, 組織型, 化療の効果, LDC-CP のコース数, が重要とされた。

以上、LDC-CP 療法は serous 及び endometrioid type の卵巣癌に対する有効な regimen であると考えられた。

Synopsis Sixty-six patients with ovarian cancer were treated with low-dose consecutive CP (LDC-CP) consisting of cyclophosphamide (CPM: $500\text{mg}/\text{m}^2$, day 1) and CDDP ($10\text{mg}/\text{m}^2$, days 1~7). Two~9 (median: 4) courses of LDC-CP were given following reduction surgery (42 cases) or preceding primary debulking (24 cases). Among 66 cases, 12 with stage Ic were not evaluable (NE). The response rate (CR+PR/evaluable) for stages II~IV was 57.4% (12+19/54). Histologically, serous and endometrioid type showed a significantly ($p<0.001$) higher response rate (77.5% among 40 evaluable) compared to the other histologic type (0% among 14). Toxicities including nausea/vomiting and renal impairment were markedly mild or almost absent despite the lack of any particular care. Grade 3 leucopenia and thrombocytopenia were observed only in 4.2%, and 2.5% of total 284 courses, respectively. Mean survival time by stage was 1,309 days for stage I, 809 days for stage II, 1,180 days for stage III, and 691 days for stage IV, with a significant difference among stages ($p=0.0452$). In stages III and IV disease, significant prognostic factors

included 1) response to chemotherapy, 2) no. of LDC-CP courses, 3) histologic subtype, 4) performance status, and 5) tumor size. Thus, LDC-CP is considered to be a useful chemotherapeutic regimen for serous and endometrioid type ovarian cancer.

Key words: Ovarian cancer • Cyclophosphamide • Low-dose consecutive CDDP

緒 言

卵巣癌に対する化学療法（化療）の standard regimen は、ヨーロッパと日本では CAP (cyclophosphamide/doxorubicin/CDDP) 療法、米国では CP (cyclophosphamide/CDDP) 療法が主体である。そして、具体的なプロトコールについては、すべての抗癌剤を一日で投与する方法 (1-day CAP/CP) が一般的である¹⁾。一方、著者らは、1988 年より regimen を問わず、CDDP を $10\text{mg}/\text{m}^2$ で連日 7 日間投与する方法を採用している²⁾³⁾。この方法を low-dose consecutive CDDP (LDC-CDDP) 療法と称している。

本稿では、この LDC-CDDP と cyclophosphamide (CPM) を組み合わせた、“low-dose consecutive CP (LDC-CP) 療法”を卵巣癌連続 66 症例に対して行つた成績について報告する。

対象と方法

1. 対象：1988年10月から1992年8月の間に、当科で LDC-CP 療法を受けた卵巣癌連続66症例を対象とした。詳細を表1に示す。

2. LDC-CP 療法のプロトコール：Day 1に CPM： $500\text{mg}/\text{m}^2$ を生食1,000mlに溶解し、約12～20時間で投与。Day 1～7に CDDP： $10\text{mg}/\text{m}^2$ を生食500mlに溶解し、4時間以上かけて投与した。このほかに輸液1,000mlを行つた (Day 1～10)。制吐剤の予防投与は行わなかつた。

3. Dose intensity (DI)：LDC-CP 療法を連続3コース以上受けた症例について、実際の投与量から DI ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{wk}$) を計算した (Hryniuk and Levin)⁴⁾。また、日本婦人科悪性腫瘍化学療法研究会が定めた1-day CP 療法の計画投与量、CPM： $350\text{mg}/\text{m}^2/3\text{wks}$, CDDP： $50\text{mg}/\text{m}^2/3\text{wks}$, を標準投与量として、Relative dose intensity (RDI) を算出した。

4. 効果判定：日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準により行つた。

5. 副作用：WHO の基準に従い score で示し

表1 Profile of ovarian cancer patients receiving CP¹⁾ chemotherapy

Variables	No. of patients	Percent
All patients	66	
Evaluable	54	81.8
Nonevaluable	12	18.2
Age in yr		
Median (Range)	51 (23～75)	
≤40	8	12.1
41～50	24	36.4
51～60	21	31.8
≥61	13	19.7
Performance status		
0	9	13.6
1	17	25.8
2	15	22.7
3	16	24.2
4	9	13.6
Initial FIGO stage		
Ic	12	18.2
II	10	15.2
III	33	50.0
IV	11	16.7
Histologic subtype		
Serous	38	57.6
Endometrioid	5	7.6
Mucinous	5	7.6
Clear cell	14	21.2
Carcinosarcoma	1	1.5
Teratoma	1	1.5
Granulosa cell	2	3.0
Prior operation		
None	7	10.6
Exploratory laparotomy	17	25.8
Primary debulking/SLO ²⁾	42	63.6
Prior chemotherapy		
No	60	90.9
Yes (CDDP based)	6	9.1

CP¹⁾: Cyclophosphamide/CDDP, SLO²⁾: second look operation

た。

6. 統計処理：有意差検定は、2 群間：log-rank 法、及び generalized Wilcoxon, 多群間：log-rank 法により行つた。生存期間は Kaplan-Meier 法により算出した。

成績

66例のほか3例は不完全症例（1コースのみしか行えなかつた）のため除外した。66例に対し、LDC-CP 化療は2～9コース（中央値：4コース，平均値：4.3コース）行われた。連続3コース以上投与された患者（63例）のDIは，CPM=134.2（47.8～228.7），CDDP=19.9（7.3～35.1）で，RDIはCPM=1.15（0.41～1.96），CDDP=1.19（0.44～2.10），その結果ARDI=1.17（0.46～1.99）であつた。

1. 効果：a) 直接効果：66例中12例（Ic期）は完全手術後の microresidual disease（no macroscopic diseaseで，かつ positive cytology）に対する adjuvant 化療であるため，化療の効果はNE（not evaluable）とした。II～IV期の54症例に対する効果（CR+PR/evaluable）は，12+19/54（57.4%）であつた（表2）。次に，組織型別に効果をみると（表2），serous type：80.0%（10+18/35），endometrioid type：60%（2+1/5）で，他の組織型の奏効率は0%（0+0/14）であつた。

b) 化療開始時点からの生存期間：図1に示すごとく，臨床期別に有意差が認められた。III・IV期44例中23例（52.3%）がneoadjuvant LDC-CPを受けた。現時点でIII・IV期全体の生存期間は，中央値：not reached，平均値：1,091日である。

c) III・IV期の化療開始時点からの生存期間：化療に対する効果別の生存曲線は図2のごとくで，各群間には有意差が認められた。次に，腫瘍径別生存曲線を図3に示した。microresidual disease

FIGO Stage	No. of cases	No. of died	Survival (days)		Difference (log-rank)
			Median	Mean	
I	12	0	NR	1,309	p=0.0452
II	10	1	NR	809	
III	33	11	NR	1,180	
IV	11	5	451	691	

NR: not reached

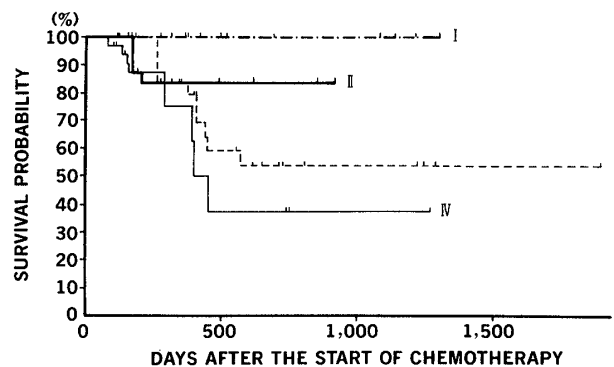


図1 Survival of ovarian cancer patients receiving LDC-CP by FIGO stage.

Response	No. of cases	No. of died	Survival (days)		Difference (log-rank)
			Median	Mean	
CR	6	0	NR	1,288	p=0.0026
PR	17	4	NR	1,352	
NC	8	2	377	491	
PD	13	10	401	353	

NR: not reached

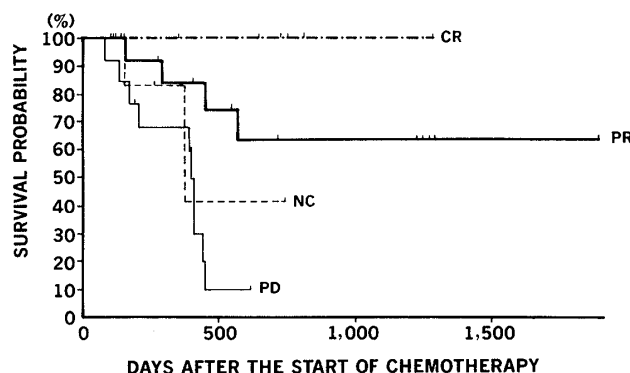


図2 Survival of stage III and IV ovarian cancer patients by responses to LDC-CP chemotherapy.

表2 Response to CP¹⁾ chemotherapy by Histologic subtype

Histologic subtype	No. of patients	No. of evaluables	Response				
			CR	PR	NC	PD	CR + PR / evaluable
Serous	38	35	10	18	3	4	31/40(77.5%)
Endometrioid	5	5	2	1	2	0	
Mucinous	5	3	0	0	0	3	0/14(0%)
Clear cell	14	10	0	0	4	6	
Carcinosarcoma	1	1	0	0	1	0	
Teratoma	1	0	0	0	0	0	
Granulosa cell	2	0	0	0	0	0	
Total	66	54	12	19	10	13	31/54(57.4%)

CP¹⁾: Cyclophosphamide/CDDP

Tumor size	No. of cases	No. of died	Survival (days)		Difference (log-rank)
			Median	Mean	
0	1	0	NR	276	p=0.1008
<2	7	0	NR	1,898	
2~5	10	6	410	436	
5<	26	10	571	793	

NR: not reached

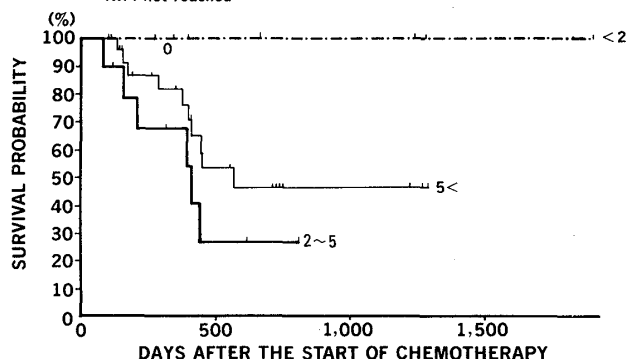


図3 Survival of stage III and IV ovarian cancer patients receiving LDC-CP by tumor size.

表3 Toxicities of CP chemotherapy by number of courses¹⁾

Toxic signs	WHO grade ²⁾				
	0	1	2	3	4
Hemoglobin	144	105	35	0	0
WBC	148	78	46	12	0
Platelet	248	22	7	7	0
Nausea/vomiting	130	136	18	0	0
Renal	268	9	7	0	0

¹⁾Worst toxicity recorded²⁾World Health Organization

Total number of courses=284

群と<2cm群は、現在まで全例(PS=0で)生存している。一方、2cm≤群についてみると、5cm<群は、2~5cm群よりも死亡率(38.5%vs 60.0%)が低く、有意差は認められないものの生存期間も長い傾向が認められた(log-rank法: p=0.2091)。その結果、腫瘍径<2cmと2cm≤では生存期間に有意差が認められた(表4)が、図3に示すごとく更に細分化した場合、有意差を認めない結果となった(p=0.1008)。

2. 副作用(表3)

全284コース中、grade 3以上の副作用は、白血球減少が4.2%(12/284)、血小板減少が2.5%(7/284)で、いずれも連続5コース以上施行した症例において認められた。これらに対しては、それぞれG-CSF(グラン75μg/day×3~7days)の投与、

表4 Prognostic factors for survival of stage III and IV ovarian cancer patients receiving low-dose consecutive CP

Variables	No. of patients	Survival (days)		Log-rank p (G-Wilcoxon)
		Median	Mean	
Age				
≤50	19	NR	1,159	0.7538
>50	25	571	788	(0.9423)
Performance status				
0~2	21	NR	1,500	0.0313*
3~4	23	449	657	(0.0273)*
Tumor size at entry				
<2cm	8	NR	1,898	0.0389*
≥2cm	36	449	726	(0.0432)*
Histologic subtype				
Serous/Endometrioid	31	NR	1,298	0.0125* (0.0472)*
Others	13	393	374	
Massive ascites				
No	11	NR	1,195	0.1245
Yes	33	451	995	(0.2549)
Response to CP				
Responders (CR/PR)	23	NR	1,532	0.0007* (0.0024)*
Nonresponders (NC/PD)	21	410	399	
No. of CP courses				
<4	12	401	363	0.0081*
≥4	32	NR	1,309	(0.0229)*
<5	24	410	640	0.0652
≥5	20	NR	1,315	(0.0457)*
Timing of CP				
Neoadjuvant	23	NR	905	0.2517
After cytoreduction	21	410	953	(0.2507)
Relative dose intensity				
CDDP<1.0	18	410	642	0.2203
CDDP≥1.0	26	NR	1,274	(0.4548)
CPM<1.0	21	442	607	0.0686
CPM≥1.0	23	NR	1,386	(0.2026)
Average relative dose intensity				
<1.0	18	410	642	0.2203
≥1.0	26	NR	1,274	(0.4548)

NR: not reached, *significant

血小板輸血で対応した。消化器症状はコースを重ねても増悪することなく、個人差が認められた。いずれもgrade 2以下であった。腎障害は極めて軽度で、全例可逆性であった。grade 2の7症例では、輸液の増量、及び利尿剤を用いた。その他、聴力障害は4例(grade 2)、下肢の末梢神経障害

が3例 (grade 2) に認められた。CPM 特有の出血性膀胱炎は認められなかった。

3. 予後因子の検討

予後不良とされるIII・IV期44症例について予後因子を検討した(表4)。LDC-CP 化療を受けた卵巣癌患者においては、PS、腫瘍径、組織型、化療の効果、LDC-CP のコース数、が予後因子として統計学的に重要とされた。年齢、腹水、DI では有意差を認めなかった。

考 察

本論文の化療に関する論点として、1) regimen の問題 --- CAP か CP か、2) 投与法の問題 --- CDDP を一日で投与する (1-day 法) か、少量連日で投与する (LDC 法) か、という二つの大きなポイントがある。

まず、前者に関しては、CP vs CAP について正確な randomized group study が行われている。代表的な四つは、the Gruppo Oncologico Nord-Ovest (GONO)⁵⁾, the Danish Ovarian Cancer Group (DACOVA)⁶⁾, the Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia (GICOG)⁷⁾, A Gynecologic Oncology Group (GOG)⁸⁾ study である。いずれも、FIGO III・IV 期の卵巣癌に対する reduction surgery 後の残存病変を対象とした術後化療である。

直接抗腫瘍効果が判定された GONO, DACOVA, GICOG study の CP vs CAP の奏効率 (CR+PR/evaluable) は、それぞれ、54.3% vs 56.2% (GONO), 67.6% vs 74.6% (DACOVA), 56.3% vs 66.3% (GICOG) で、GICOG においてのみ有意に CAP が優れていた。しかし、second look laparotomy (SLL) の negative ratio は 23.8% vs 37.1% (GONO), 19.7% vs 28.1% (DACOVA), 20.7% vs 26.0% (GICOG) で有意差なく、median survival (month) においても、22.7 vs 26.7 (GONO), 21.0 vs 25.6 (DACOVA), 21.4 vs 23.8 (GICOG) と有意差は認められなかった^{5)~7)}。また、FIGO III 期で optimal debulking により残存腫瘍径 < 1.0 cm になし得た症例を対象とした GOG study では、negative SLL ratio: 30.2% vs 32.8%, median survival (month):

31.2 vs 38.9, で有意差は認められなかった⁸⁾。

そこで、GOG の Omura et al. は、上記4施設の data をプールし、合計1,194症例について meta-analysis を行つたところ、negative SLL ratio は23% (CP) vs 30% (CAP) で CAP が7% 高く、median survival でも有意に CAP が優れているという結論を得た⁹⁾。しかし、これをそのまま受け入れるには問題がある。上記の前三つの study では、同量の CP に単純に ADM を加えた regimen であり、CAP 群の方が DI が高くなる点である。この点を考慮した GOG では、equitoxic (骨髄毒性が同等になるよう) な投与量を設定した比較により、前述のごとく両群で有意差を認めなかったと報告している⁸⁾。現時点では、直接効果、生存期間のいずれも CP vs CAP 間に差がなく、副作用は CAP 群の方が、発生頻度、その程度も強いとするのが統一的な見解である。両群の比較には更に長期の follow up が必要と思われる。

当科では、正確な randomization は行われていないものの、1) CP により CAP と同等の直接効果を得ることができる、2) doxorubicin の追加により骨髄毒性が増強され、他の2剤の DI が低下する、3) 副作用は明らかに CAP の方が強く、特に doxorubicin による強度の脱毛、嘔吐の増強のために CAP 療法が患者に受け入れられない場合もある、等の理由で CP 療法を1st line としている。

次に投与法の問題について考えてみたい。化療の効果及び副作用は、同一の regimen であっても、実際の投与法により大きく異なる。卵巣癌に対する化療の鍵を握っている CDDP の投与法は、1) 1-day 法 (大量)¹⁾⁸⁾、2) weekly 法 (中等量)¹⁰⁾、3) 少量連日/持続 (5~10日) 投与法 (LDC-CDDP)²⁾³⁾¹¹⁾、に大別される。

weekly 法では、一回の投与量を1-day 法 (70~100mg/m²) の50~70%に dose reduction しているだけで、本質的には bolus 投与であり、1-day 法と大差ない。一方、少量連日/持続投与法は、1-day 法と比較し、一定期間内に同量の CDDP を投与する場合、明らかに少ない副作用で、同等の直接効果を得ることが可能である。これは薬理動

態的に、前者が1-day 法よりも、CDDP の AUC が高いことに起因するためと考えられている¹¹⁾。これらの点を考慮し、当科では CDDP を少量連日投与している。その有効性については、扁平上皮癌に対する静注での LDC-BOMP 療法²⁾、及び動注ルートによる5-FU+CDDP 療法¹²⁾において報告している。

卵巢癌において、生存期間と DI とで正の相関が認められるのは、CDDP のみである⁴⁾。LDC-CDDP 療法は副作用が少ないため、投与間隔を短縮することにより、CDDP の DI を高めることができる。したがって、この投与法は積極的な治療法であり、決して副作用軽減のためだけに一日量を少なくしているわけではない。実際、LDC-CDDP を利用した本プロトコルを連続3コース以上行つた患者(63例)の RDI は、日本婦人科悪性腫瘍化学療法研究会の1-day CP 療法の計画投与量よりも高値であつた。

最近、根治手術不能例に対する neoadjuvant 療法が注目されている¹³⁾。これらの症例の中には、大量腹水、低栄養のために PS が極端に悪く、1-day 投与法(特に1-day CAP)では、化療自体に耐えられない者もある。これに対し、LDC-CP は少ない副作用で高い DI の化療が可能であり、PS 不良の neoadjuvant の regimen として有望であると思われる。その有効性については、preliminary に報告した³⁾。

さて、CP/CAP は serous type には80%前後有効で、他の組織型に対する奏効率は低いといわれている。したがって、上皮性卵巢癌に対する CP/CAP 療法の奏効率を比較する場合、結局 serous type が占める割合に奏効率は左右される。LDC-CP 療法の成績もこれまでの報告と一致しており、全体の奏効率は57.4%で、serous type のみであると80%の効果を得た(表2)。その他の組織型で効果が認められたのは、endometrioid type のみであつた。したがって、本法は上皮性卵巢癌全体ではなく、serous、及び endometrioid type に適した治療法と考えたい。mucinous, clear cell type に対しては、投与法を問わず、これ以上 CP/CAP 療法を試みる値打はないものと思う。これら

の組織型に対しては、新しい抗癌剤の開発、既存の抗癌剤と免疫療法、あるいは放射線療法との併用等、新たな治療を考えていく必要がある。

neoadjuvant、術後化療ともに、化療は何コース必要かという問題がある。欧米では、reduction surgery → 1-day CP (1,000/50) 6コースが標準治療とされている¹³⁾。しかし、III・IV期の術後 CAP を5 vs 10コースで randomized した結果、生存期間に有意差なく、6コース以上行つても benefit はなかつたとの報告もある¹⁴⁾。本研究では、macroscopic disease の場合は、4コース以上とそれ未満とで有意差があるため、有効であれば4コース以上行う必要がある。それ以上何コースまで行うかは各症例ごとに検討すべき、というのが著者らの考えである。

一方、micro residual disease に対しては、当科の解析(1980~1991年)により、4コース以上と未満とで生存期間に有意差を認めなかつたため(未発表データ)、術後は3コースまでとし、その後は腹壁皮下に設置された reservoir による腹腔内洗浄細胞診を2週ごとに行い、嚴重に follow up する。そして、陽性化した時点で化療を追加することになっている。

FIGO III・IV期に対する本法の予後因子の解析で興味深かつた点は、以下のごとくである。1) 腫瘍径5cm<群と2~5cm 群とで生存期間に有意差が認められなかつたこと。これは、5cm<群では neoadjuvant CP が奏効し、その後に optimal debulking が高率に施行できたためと考えられる。2) 腹水の有無で有意差が認められなかつたこと。著者らは、大量腹水を管理する手段(免疫療法)を持つており³⁾、これを LDC-CP 療法と上手に併用し、長期予後につなげることができたためである。3) 化療のタイミングで有意差を認めなかつたこと。初回開腹時に aggressive disease であつたために基本術式ができず、試験開腹に終わつた患者が neoadjuvant を受けている。このように selection bias がかかっているにもかかわらず、術後化療群と予後で差がないということは、本法による neoadjuvant CP → 手術が予後改善に有用であることを示唆している。

文 献

1. Ozols RF, Young RC. Chemotherapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991; 18: 222—232
2. 清水敬生, 荷見勝彦. 進行, 再発子宮頸癌に対する BOMP (low-dose consecutive BOMP) 療法. *Oncology and Chemotherapy* 1992; 8: 28—36
3. 清水敬生, 達木泰裕, 藤本郁野, 山内一弘, 荷見勝彦, 増淵一正. 全身状態不良の進行卵巣癌に対する集学的治療法—その有効性と限界について—, *日産婦誌* 1992; 44: 1551—1558
4. Levin L, Hryniuk W. Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 756—767
5. Conte PF, Bruzzzone M, Chihara S, Sertoli MR, Daga MG, Rubagotti A, Conio A, Ruvo M, Rosso R, Santi L, Carnino F, Cottini M, Mossetti C, Guercio E, Gatti M, Siliquini PN, Prelato ML, Durando C, Giaccone G, Calciati A, Farinici D, Centonze M, Rugiati G, Parodi DM, Messineo M, Storace A, Bernardini G, Misurale F, Alessandri S, Casini M, Ragni N, Foglia G, Bentivoglio G, Prescetto G. A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 965—971
6. Bertelsen K, Jakobsen A, Andersen JE, Ahrons S, Hjortkjaer P, Pedersen H, Klaer H, Arffmann E, Bichel P, Boestofte E, Stroyer I, Christophersen E, Gregersen E, Hansen MK, Holund B, Jacobsen M, Jensen HK, Jepsen FL, Larsen G, Nielsen ES, Nyland M, Oslén J, Panduro J, Rank F, Sell A, Sogaard H. A randomized study of cyclophosphamide and cis-platinum with or without doxorubicin in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1987; 28: 161—169
7. Gruppo Interregionale Cooperative Oncologico Ginecologia. Randomized comparison of cisplatin with cyclophosphamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin in advanced ovarian cancer. *Lancet* 1987; 2: 353—359
8. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 457—465
9. Ovarian Cancer Meta-Analysis Project. cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1668—1674
10. Scotto V, Sbiroli C. Weekly cis-platinum as third line chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. Phase II study. *Eur J Gynaec Oncol* 1991; 12: 51—53
11. Lokich J, Zipoli T, Green R. Infusional cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Cancer* 1986; 58: 2389—2392
12. 清水敬生, 荷見勝彦, 三浦捷一, 奥平吉雄, 増淵一正. 再発子宮頸癌に対する動注化学療法. *日産婦誌* 1988; 40: 511—514
13. 平林光司. 進行卵巣癌の治療. *癌と化療* 1990; 17: 1856—1863
14. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, Jones WB, Markman M, Rubin SC, Chapman D, Almadrone L, Lewis JL. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 284—289
(No. 7338 平5・2・12受付)