

診療の基本

A Standard for Medical Care and Clinical Practice

癌化学療法総論

Principle and Practice of Chemotherapy

婦人科悪性腫瘍に対する治療法は、手術、放射線治療、化学療法、免疫療法からなるが、それぞれの分野の進歩とともに相互の関係などについてここ10年大きく変化してきている。ここでは癌化学療法に関する理論と実際について述べる。

化学療法薬剤の種類

抗癌剤の分類はその構造や作用機序により分類される。標的合成物質、天然物質由来抗癌剤、化学合成物質等にも分類することもできるが、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物アルカロイド、その他の抗癌剤と分けることもできる。

アルキル化剤は最も古い抗癌剤 nitrogen mustard に代表されるように、DNA および細胞内蛋白と反応結合し、DNA 鎖との架橋形成により、その下流の DNA 複製と RNA 転写を阻害してガン細胞の増殖を抑制する。これらには、cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, ACNU, MCNU などが含まれる。

代謝拮抗剤は細胞の核酸代謝や DNA 複製に必須の基質や酵素に似た構造を有し、細胞内に取り込まれた後、種々の酵素作用により活性物質となって、DNA あるいは RNA の合成を阻害する。Methotrexate, cytosine arabinoside, 5-fluorouracil, tegafur, UFT, carmofur, doxifluridine, hydroxyurea などが含まれる。

抗癌性抗生物質には多くの薬剤が含まれる。anthracycline 系薬剤には、主として DNA 合成阻害を来す class I (doxorubicin, daunorubicin) と RNA 合成阻害をもたらす class II (aclacinomycin) に分類される。mitomycin C はアルキル化剤と同様な作用機序を有し、DNA と結合して DNA 鎖の架橋を形成し、DNA の合成阻害、DNA の脱重合をもたらす。フリーラジカルの生成にも関与する。bleomycin は DNA 鎖と結合して後切断する。この時鉄イオンの存在で Fe(II) 錯体を形成し、活性酵素が構造変化して活性化して DNA 切断を促す。actinomycin D, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, mitoxantrone, pirarubicin, idarubicin, mitomycin C, bleomycin, pepleomycin がこの抗癌性抗生物質に含まれる。

植物アルカロイドに含まれる vincristine, vinblastine, vindesine はチューブリンと結合して微小管の形成を阻害し、細胞分裂を途絶させ、細胞回転を止める。細胞分裂に必須である DNA 分子の分離と再結合の課程を制御しているトポイソメラーゼ I, II の阻害剤として、それぞれ irrinotecan hydrochloride (CPT-11) と etoposide がある。DNA とトポイソメラーゼの結合による複合体を形成して、複製と転写の阻止をもたらす。DNA 合成阻害を来す。taxol は微小管に作用して強固に安定した微小管の重合をもたらす。微小管の機能停止を介して細胞分裂を阻害する。

その他として、cisplatin, carboplatin, 254-S および DTIC の主たる作用機序はアルキル化作用であり、二重螺旋の架橋の形成で、その後の DNA 合成の障害をもたらす。1990 年から多くの婦人科腫瘍の key drug の重要な位置を占めている。

抗癌剤の効果に影響する因子

抗癌剤の作用は正常細胞と、腫瘍細胞の殺細胞効果のわずかな差を利用し、より腫瘍細胞が死滅しやすい投与スケジュールが探索される。二つの細胞群の感受性の幅が広く、安全により多い薬剤投与が出来る腫瘍では、それだけ副作用を少なく、かつ殺細胞効果が期待できることになる。薬剤の持つ濃度依存性や時間(接触時間)依存性の特性により効率の良い投与法が検討されるが、複数の薬剤の投与の場合は効果と副作用の両方から好ましいスケジュールの理論的推定と、実際に投与しての確認がなされて推奨投与法が定まる。

抗癌剤は殺細胞効果を有する毒物でもあるが、変異原性を有する薬物でもあり、不十分にしか殺細胞障害を与えることができなかった場合には、細胞の多くの構成因子に変異を惹起することが起こりうる。その後の同系統の薬剤、あるいは作用機序の異なる抗癌剤に対しても殺細胞効果が減衰し治療効果が期待できない耐性が獲得される。結果的に治療の中で誘導された獲得耐性といわれる現象で、何ら薬物の被曝を受けなくとも初めから耐性を示す自然耐性と比較される。自然耐性は初回化学療法 of 早期あるいは途中から腫瘍の増大や腫瘍マーカーの増加が認められ、難治性 (refractory) という範疇が与えられる。上皮性卵巣癌の例を挙げれば、初回治療で緩解して後一定の期間、多くは6~12カ月以上の期間をおいて再発した場合は sensitive relapse 感受性再発、6カ月未満の再発が認められる場合は resistant relapse 抵抗性再発として分類する。sensitive relapse では初回治療したレジメが再投与されれば、そのインターバルが長いほど奏効率が高くなる現象が、上皮性卵巣癌では認められているが、その他の婦人科腫瘍で一般的な概念としては受け入れられていない。抗癌剤の投与スケジュールが十分完遂できるように、G-CSF の投与や口腔潰瘍の管理などの支持療法を十分に行うことは、人為的に回避できる耐性発現の阻止への必要最小限の治療である。副作用がやむなく制御しにくい場合には、一回の投与量を段階的減少を優先させ、そのインターバルを延長することを先行させるべきではないと米国臨床腫瘍学会のガイドラインは提唱している。

併用療法の理論

単剤と併用療法

多くの抗腫瘍剤は測定可能病変を有する腫瘍に対して単剤による有効性が確認されれば、臨床での応用としてより有効なモジュールが探索されることになる。それは絨毛癌のような高感受性腫瘍を除けば、単剤による化学療法で完治を得ることは極めて困難であることによる。併用療法の理論的根拠は以下の通りである。1)作用機序の異なる薬剤を併用し、相乗効果あるいは相加効果を期待し殺細胞効果の向上を期待できる。2)そのことはより耐性細胞の出現の防止あるいは出現の遅延が期待できる。3)副作用の標的が重複しない組み合わせを選ぶことにより、それぞれの薬剤の耐用量を高く設定でき、効果がより期待できる。4)複数薬剤の投与時間の配置、あるいは単回連日投与や、持続投与など最大の効果と最小の副作用になるような投与組み合わせによるスケジュールの適正化が選択できる。5)G-CSF による支持療法などで副作用を克服しながら併用療法をスケジュール通り完遂することにより、その効果がより期待できるなどである。これらの組み合わせでは卵巣癌に対して実施されてきた cisplatin+paclitaxel(24時間投与、3週ごと)から cisplatin+paclitaxel(2時間投与、3週ごと)へ、さらに carboplatin+paclitaxel(2時間投与、3週ごと)へと併用療法の変遷が代表的な例である。最近は二剤から三剤への増加の検討が婦人科腫瘍において実施されてきたが、carboplatin+paclitaxel+epirubicin による併用療法が無病生存期間、全生存率でも有効性が見いだせなかったなど、negative data が続いて報告されつつある現状である¹⁾²⁾。また乳癌の比較試験に基づい

(表 1) 化学療法に関わる治療概念の分類

多剤併用療法	multi agents chemotherapy
術後補助化学療法	post operative adjuvant chemotherapy
術前化学療法	preoperative chemotherapy (neoadjuvant chemotherapy)
化学療法併用放射線治療	concurrent chemoradiation
維持化学療法	maintenance chemotherapy
強化療法	consolidation chemotherapy
高単位化学療法	high dose chemotherapy
腹腔内化学療法	intraperitoneal chemotherapy
高頻度化学療法	dose dense chemotherapy
順次型化学療法	sequential chemotherapy
交代化学療法	alternative chemotherapy
分指標的治療	molecular targeting therapy

て検討されてきた研究に、順次型投与 sequential therapy といわれる投与方法が検討された。A+B 二剤の 4 サイクル後に C+D 二剤の 4 サイクル投与や、あるいは A+B 二剤 4 サイクル後に C 一剤のみ 4 サイクル投与のような投与方法が合わせて検討されてきたが、そのメリットについても否定的なデータがそろいつつある³⁾⁴⁾。2006 年米国臨床腫瘍学会にて、この種のアプローチに対して現時点で最も説得力のある GOG182 の成績が報告された。Carboplatin+paclitaxel を標準(doublet)治療としてもう一剤を追加した triplet 療法、さらには順次型投与方法も二種類のレジメを準備し、5 アーム、4,000 例を超える集積が解析され、無病生存期間および全生存期間で、標準レジメをしのぐ投与方法は見いだすことはできず、副作用の比較を含めても carboplatin+paclitaxel(AUC5-7.5, 175mg/m²) 3 週ごと投与が依然として標準治療の中心であることが示された⁵⁾。

補助化学療法と術前化学療法

補助化学療法

癌化学療法の役割と種類は表 1 のごとく多様であるが、術後の明らかな残存腫瘍、あるいは潜在的に存在が存在する事が推測される症例への術後補助化学療法が最も長い歴史を持っている。これらには摘出腫瘍の病理学的検索より収集された情報に基づき、残存腫瘍が肉眼的になくとも予後因子に基づいて再発のリスクを予測し、術後化学療法の必要性が決定される。残存腫瘍の根絶を目指すか、少なくとも腫瘍の進展の時間を稼ぎ生存期間の延長を期待するものである。もちろん、高感受性の腫瘍であれば残存した腫瘍は total kill cell が期待できる腫瘍も婦人科には少なくはない。残存腫瘍が少ないほどその可能性も相対的に高くなる。手術と共に腫瘍量の少なさ患者の QOL の改善をさらに進め、治療の完遂によりさらなる効果も期待できる。多くの術後補助化学療法の前向き無作為比較試験が実施されてきて、卵巣癌や子宮体癌ではいくつかの重要なエビデンスが確立され、標準的治療としての地位を確保している。

術前化学療法(NAC)

進行癌でかつ高感受性の腫瘍であれば手術前に化学療法を実施(術前化学療法 neoadjuvant chemotherapy : NAC)し、腫瘍の縮小に伴う根治的手術をより担保し、ミクロレベルの転移に対しても殺細胞効果を期待して、予後の改善を得ようとする治療法である。頭頸部癌で予後の犠牲をもたらさずに機能温存や縮小手術の可能性を容認した研究は婦人科癌においては報告されていない。婦人科腫瘍の中で治療成績の改善を確認した癌腫の工

ビデンスは、必ずしも多いとはいえない現状である。子宮頸癌では手術を主治療としたNACではstage I B1, II Aではその効果を見いださなかったが、II B~III Bでは生存率の改善を認めたとの報告が複数ある⁶⁾。Tierney et al. の報告でも手術を前提としたNACはmeta-analysisから有用性があるとしている⁷⁾。しかしながらRCTの症例数は少なく、統計的powerは十分とはいえない。イタリアからはNAC後radical hysterectomyを行った群とradiationのみ(concurrent chemoradiationではない)との比較でstage I b2, IIでは前者の有用性を示したが、stage IIIでは優位差を証明することができなかった⁸⁾。

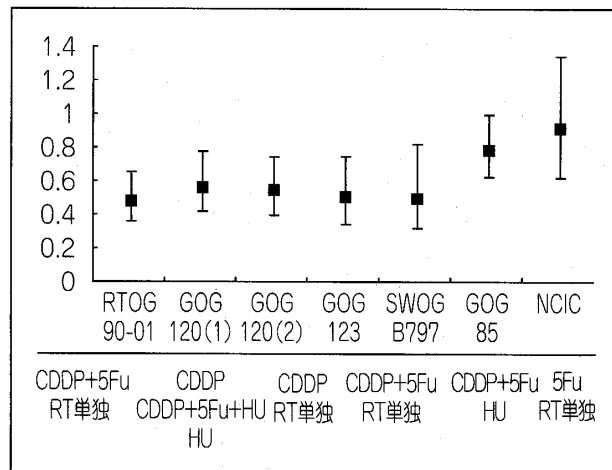
JCOG studyはBOMP療法を術前化学療法(NAC)として行った群と、はじめから広汎子宮全摘を実施した群との前方視的無作為比較試験(RCT)を実施した。中間解析において、NAC群の方が無病生存期間でradical hysterectomyを実施するよりも予後の改善が得られるとの仮説が否定され、登録集積が中止された。2006年米国臨床腫瘍学会への発表がなされた。より奏効率の高いレジメによる介入がなければ、NAC療法の有用性は見いだせないであろうと推定している⁹⁾。

子宮頸部腺癌に限った研究は限られているが、最近のtaxane+platinumでは70%以上の奏効率が示されており、手術不能の症例が放射線治療で十分な成績が得られないことを考慮すると、NAC療法の効果は検討すべき重要なテーマといえる¹⁰⁾¹¹⁾。

卵巣癌ではNACの評価はEORTCのpositive dataとGOG152によるnegative dataが提示され、背景の違いが大きく示された。GOG studyは残存腫瘍径の大きな症例が比較的少なく、進行期もstage IVが6%対21%と少ないという大きな差もあり、手術の占める影響が注目されている。手術に徹すればNACの方が優れた治療法との結論には至らないとの解釈がなされている。修練を積んだ婦人科腫瘍医による手術がなされることの重要性を示している。放射線治療を前提とした子宮頸癌に対して、放射線治療前化学療法の効果については無効とする研究が多い⁶⁾。化学療法後に残存した腫瘍は放射線抵抗性を獲得しているためとの推論も可能である。

化学療法併用放射線治療

放射線治療に抗癌剤を同時投与して放射線の殺細胞効果を増強する増感作用を狙った治療法も最近の重要なアプローチである。子宮頸癌に対する放射線治療では、欧米では複数の前方視的比較試験によりその有益性は証明されており図1、NCIも勧告を提示したが¹²⁾¹³⁾、本邦でのエビデンスは十分ではなく、確認のための研究を求める意見も少なくない。子宮頸癌Ia2, Ib, IIaを対象に広汎子宮全摘を実施した後、放射線治療を実施した群と、化学療法併用放射線治療との無作為比較試験で、明らかな後者の優位性が示された。同一の研究で子宮頸部腺癌において化学療法併用放射線治療は扁平上皮癌の無病生存率と同等の成績を示した¹⁴⁾。このことは化学療法併用放射線治療は一般的に放射線抵抗性とされる子宮頸部腺癌においても重要な治療手段の可能性を示唆していると思われる。



(図1) 化学療法併用放射線治療による子宮頸癌の生存率への影響

ただし術後の化学療法併用放射線治療は有害事象の増加が起こるとの見解から回避すべきとの考えを示す臨床医も存在する。子宮頸癌の予後因子として治療前の貧血は重要とされているが、放射線治療においては組織の低酸素状態が放射線の感受性を低下させると考えられている。

Dose intensity と高用量化学療法と dose dense therapy

高単位化学療法の有効性を期待して確認する研究も長く続いた。PBSCT による支持療法の下になされた高単位化学療法と、conventional dose で治療された AGO/AIO による卵巣癌の RCT で生存に有意差が認められないことから、高単位化学療法の最終結論が提示されたことになった¹⁵⁾。Dose intensity の増強と殺細胞効果との比例関係は保たれず、婦人科癌では否定的である。標準化学療法が終了した後、緩解が想定される症例に、最後の根絶やし治療として実施される強化療法も、その有効性は否定されてきた。しかしながら逆に標準治療においても dose intensity が計画されたレベルよりも減量された場合には、殺細胞効果の減少とともに生存期間が短縮されるとの考え方の合理性は受け入れられよう。

標準治療で骨髄毒性等により予定の dose が投与できない場合は、投与間隔を延長して一定の dose を投与するよりも、減量をして投与間隔を維持するほうが望ましいとされている。もちろん、G-CSF による投与間隔の維持の有用性も同様の臨床的価値があるといえる¹⁶⁾。

一方、投与量を分割し、毎週投与など頻回に投与する dose dense therapy は有害事象を減少させるとともに、死滅への方向からの修復過程を繰り返し障害することにより最終効果の向上が期待されている治療法があるが、婦人科腫瘍においては未だ証明には至っていない。JGOG study の解析結果が出ることが期待される。

Intraperitoneal chemotherapy 腹腔内化学療法

腹腔内に播種病変が発生しやすい病態を持つ卵巣癌では直達的に薬剤を腫瘍に到達させようとのアイデアにより、術後の残存病変が最小となった段階から腹腔内にリザーバーを通して注入する化学療法が検討されてきた。これまで三つの RCT はいずれも腹腔内化学療法の優位性を証明したが、このうち二つの検討は腹腔内化学療法群に薬剤投与がより大量に投与されており、腹腔内投与のメリットを独立因子として評価するには疑問を残しているといえる^{17)~19)}。一方 GOG104 でのみ cisplatin を iv 対 ip に振り分け同等の dose intensity で比較し、腹腔内化学療法の優位性が示された。同一の dose intensity でもなおかつ腹腔内化学療法のほうが優れた成績をもたらすには、論理的かつ薬理動態の裏付けが必要である。Carboplatin に関しては腹腔内に投与された薬剤の全身の血管内薬理動態は、全身投与されたものと同一とするデータが報告され、副作用においても同等とされている²⁰⁾²¹⁾。もし腹腔内化学療法が利点があるとするならば、腹腔内に占拠する腫瘍に接する薬剤の濃度が高いことが限定された薬物動態の特徴と見なすことができる。腫瘍表面から直達的に腫瘍内に浸透していく carboplatin は cisplatin よりも量は少なく浅いとされており²²⁾、どちらの薬剤においても腹腔内化学療法のメリットは基礎的に再検討が必要である。

GOG 172における IP 療法は予定と投与回数よりも遥かに少ない回数でも優位性が示されたことは、臨床的インパクトは大きいといえる。現時点では同等の dose intensity でも IP 療法のメリットが在るのか、再確認が求められるところである。Platina は米国ではこれまでの研究の時系列的結果に基づいて cisplatin を platina 製剤の第一推奨としている一方、ヨーロッパのグループは IP 療法よりも全身療法が標準的治療であるとの立場

を現在も堅持しており、本邦から carboplatin+carboplatin の iv 対 ip 比較試験を実践する事の臨床的価値は世界的にも有益である。

腹腔内化学療法の利点があるとすれば、化学療法後の再発部位が異なるのか、腹腔内の生物学的な違いが確認されているか、後腹膜リンパ節への薬物集中が可能なのかなどが確認されるべきであろう。

これらのうち2つの課題には現時点で解答を見いだせないが、腹腔内への薬剤投与による薬物動態の検討からは問題点の一部を垣間見ることができる。腹腔内投与された場合の後腹膜リンパ管内 AUC 対 plasma AUC 比では paclitaxel 1000, cisplatin 12, carboplatin 1.1 と paclitaxel にリンパ管への集積の面から圧倒的利点が見いだせるが、cisplatin においても12倍の利点があるのに対して、carboplatin では後腹膜リンパ管に薬物を集中することができない。腹腔内 AUC 対 plasma AUC 比で cisplatin 12, carboplatin 18, paclitaxel 1000 であり²³⁾、腹腔内細胞に播種した細胞塊に均等に接触すると仮定すれば carboplatin も十分利点を有しているといえる。IP 投与でどのレベルの薬理動態が最も重要かは明らかではないが、副作用を考慮しなければ paclitaxel の有利性は platinum に比するもなく利点を有している。後腹膜リンパ節については、carboplatin は明らかな利点が少なく、全身投与法と類似の薬理動態を示すものと推定される。すなわち IP 療法は全身投与法の一法にすぎないのかもしれない。この観点から carboplatin ip+paclitaxel iv 対 carboplatin iv+paclitaxel iv の前方視的比較試験は重要な結果を提示するものと思われる。同等性の証明することになるのかもしれない。

維持化学療法 maintenance chemotherapy

主たる化学療法が終了し、臨床的に緩解が得られたと推定される症例に対し、無病生存期間 (DFS) もしくは生存期間 (OS) の延長を期待して主化学療法と同一のレジメを投与期間を少し延長して投与する方法や、レジメの一部の薬剤を減量して毎週投与するなど、一定の方法が推奨されているわけではないが、いくつかの投与方法が検討されている。

GOG178では卵巢癌 stage III で残存腫瘍径 1cm 未満までに減量できた症例に対して、paclitaxel 単剤/月による3カ月および12カ月投与の維持療法の RCT を実施した。中間解析の段階で DFS が後者の方に優位に優れていたため症例の集積を止め、既に登録された症例のみの経過観察がなされることとなった。OS では優位差を認めず中間解析の判断が、最終結論を消失させる結末となってしまった²⁴⁾。GOG は現在 GOG212として stage III, IV 症例で初回治療で緩解に入った症例を対象に doxil 12コース, paclitaxel 12コース, および観察のみの3群間の比較試験を集積している。同じ轍を踏まないように進められるであろうが、この結論まで維持化学療法の妥当性に関するエビデンスは現時点では存在しないといえる。

組織個別的化学療法 histology oriented chemotherapy

本邦からの複数の報告で、上皮性卵巢癌の中でもムチン性腺癌、明細胞腺癌の予後が不良であることの認識、および明細胞腺癌の頻度が高いことが、国際的にも認識されるようになってきた²⁵⁾²⁶⁾。欧米では漿液性腺癌が圧倒的に多く、特に明細胞腺癌は3~4%の頻度であることからこのような認識が置き去りにされてきていた感がある。これらに標準的化学療法に代わって優れたレジメが存在するかはいまだ定かではない。しかし JGOG 3017/GCIG は本邦から発信された paclitaxel+carboplatin を標準治療として、CPT-11+cisplatin の RCT が開始され、4~5年のうちに後者の優位性が確認されるかどうかの解答が示されるものと思われる。ムチン性腺癌においても同様の比較試験が想起できるかは今後の大きな課題である。子宮体癌における類内膜癌と非類内膜癌、子宮頸癌にお

ける扁平上皮癌と腺癌のように組織形により従来の化学療法で奏効率に明らかな差があることが知られているが、薬剤の組み合わせによる抵抗性の打破ばかりでなく、分子標的となるトリガー分子の修飾という治療法が開拓され、従来の抗腫瘍剤との併用などの戦略が評価されるべき時代が到来している。

今後の展開としての分子標的薬剤

抗癌剤の併用の探索的研究から、飛躍的な治療成績の改善が示された比較試験は、重要な evidence を提供してきたが、positive data は決して多くはなく、さらなる治療成績の向上を模索して新たな標的の探索と特異性の高い治療法として、分子標的の治療に期待が寄せられ、海外で精力的に進められている。GOG では再発卵巣癌を対象に molecular target を治療対象とした、新しい薬剤のスクリーニングの評価が進行中である。Trastuzumab(Herceptin)(3/41)、IL-12(1/26)gefitinib(Iressa : anti-EGFR-TK 1/27)と奏効率は惨憺たるものであったが、Bevacizumab(anti-VEGF)では19.4%(11/62)と比較的良好な奏効率が示され、現在 GOG 218で、残存腫瘍1cm 以上の suboptimal 症例に対し paclitaxel+carboplatin+placebo(PC+placebo)6 コースの後、14か月間 placebo 投与を標準アーム(A)として、PC+bevacizumab 6 コース後、14か月間 placebo 投与群(B)、PC+bevacizumab 6 コース後、14か月間 bevacizumab 投与群(C)、との3群2,000症例/3年の無作為比較試験を進めている。近い将来成績が提示され、今後の大きな治療の方向性を婦人科腫瘍で示すことになると思われる²⁷⁾。

《参考文献》

1. du Bois A, Weber B, Justine Rochon J, et al. Addition of Epirubicin As a Third Drug to Carboplatin-Paclitaxel in First-Line Treatment of Advanced Ovarian Cancer : A Prospectively Randomized Gynecologic Cancer Intergroup Trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. J Clin Oncol 2006 ; Mar 1 : 1127—1135
2. Kristensen B, I. Vergote I, Eisenhauer E, et al. First line treatment of ovarian/tubal/peritoneal cancer FIGO stage IIb-IV with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin(TEC vs TC). A Gynecologic Cancer Intergroup study of the NSGO, EORTC GCG, and NCIC CTG. Results on progression free survival. ASCO Meeting Abstracts Jul 15 2004 ; 5003
3. Pignata S, Deplacido S, Scambia G, et al. Topotecan vs nihil after response to carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian. early results of the MITO-1 (Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer) study. Proceedings of ASCO 2003 ; 1791
4. Pfisterer J, Lortholary A, Kimming R, et al. Paclitaxel/carboplatin(TC)vs. paclitaxel/carboplatin followed by topotecan(TC-Top)in first-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIb-IV. Interim results of a gynecologic cancer intergroup phase III trial of the AGO Ovarian Cancer Study Group and GINECO. Proceedings of ASCO 2003 ; 1793
5. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, 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

6. Uterine cervix, Principles and practice of Gynecologic Oncology 4 th edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins 2005 ; 743—822
7. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 ranomised trials Neoadjuvant Chemotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. European J Cancer 2003 ; 39 : 2470—2486
8. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery Versus Exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer : Results From the Italian Multicenter Randomized Study. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 179—188
9. Katsumata N, Yoshikawa H, Hirakawa T, et al. Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy(NAC)followed by radical hysterectomy(RH)versus RH for bulky stage I/II cervical cancer(JCOG 0102). ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2006 ; 5013
10. Nagao S, Fujiwara K, Oda T, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy in advanced or recurrent cervix cancer of the uterus. A pilot study. ASCO Meeting Abstracts Jul 15 2004 ; 5099
11. Onishi Y, Yamamoto F, Nakamura T, Hatae M. First line treatment of cervical adenocarcinoma with paclitaxel and carboplatin. ASCO Meeting Abstracts Jun 1 2005 ; 5146
12. NCI Clincial Announcement. Concurrent chemoradiation for cervical cancer. February, 1999.
13. 波多江正紀, 上田英利子, 中村俊昭, 他. 子宮頸癌に対する化学療法. 癌と化学療法 2005 ; 32 : 1104—1109
14. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000 ; 8 : 1606—1613
15. Ledermann JA, Frickhofen N, Wandt H, et al. On behalf of the EBMT and AGO/AIO A phase III randomised trial of sequential high dose chemotherapy(HDC) with peripheral blood stem cell support or standard dose chemotherapy(SDC) for first-line treatment of ovarian cancer. ASCO Meeting Abstracts Jun 1 2005 ; 5006
16. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors evidence-based clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology J Clin Oncol Jun 1 1996 ; 1957—1960
17. Alberts DS, Liu PY, Hanningan EV, et al. Intraperitoneal cisplaitn plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplaitn plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. New Engl J Med 1996 ; 335 : 1950—1955
18. Armstron DK, Bundy BN, Baergen R, et al. Randomized Phase III study of intravenous(iv)paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal(IP)cisplaitn and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer(OC) : a Gynecologic Oncology Group trial(GOG0172). Proc Am Clin Oncol abstr 2002 ; 803

19. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. A Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small volume stage III ovarian carcinoma : an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1001—1007
20. Miyagi Y, Fujiwara K, Kigawa J, et al. Development of a mathematical model of intraperitoneal/intravenous infusion of carboplatin. A Sankai Gynecology Study Group study. *ASCO Meeting Abstracts* Jul 15 2004 ; 2037
21. Fujiwara K, Ishikawa H, Kigawa J et al. Sankai Gynecology Study Group Comparison of toxicities between intraperitoneal (IP) versus intravenous (IV) administration of carboplatin in combination with IV paclitaxel. *ASCO Meeting Abstracts* Jun 1 2005 ; 5046
22. Los G, Verdegaaal EM, et al. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991 ; 28 : 159—165
23. 波多江正紀, 大西義孝, 中村俊昭, 他. 腹腔内化学療法の評価. *Oncology and Chemotherapy* 1999 ; 15 : 67—78
24. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk B, 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
25. Takano M, Kita T, Kikuchi Y, et al. Japan Clear Cell Carcinoma Study Group. Clinical characteristics of clear cell adenocarcinoma of the ovary—Japan Clear Cell Carcinoma Study Group— *Proceeding of ASCO*. 2005 ; 5123
26. Enomoto T, Kuragaki C, Yamasaki M, et al. Is clear cell carcinoma and mucinous carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? *Proceedings of ASCO*. 2003 ; 1797
27. Bookman MA. Developmental Chemotherapy, Ovarian Cancer. American Cancer Society, London 2003 ; 168—193

〈波多江正紀*〉

*Masanori HATAE

**Department of Obstetrics and Gynecology, Kagoshima City Hospital, Kagoshima*

Key words : Gynecologic cancer · Combination chemotherapy · Randomized control trial · Concurrent chemoradiation · Intraperitoneal chemotherapy