

◆特集：卵巢癌化学療法

再発卵巢癌の化学療法 —プラチナ感受性を基にした現在の治療戦略—

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター・婦人科

部長 齋 藤 俊 章

はじめに

卵巢癌の治療は時代と共に大きく変遷しており、それと共に再発卵巢癌の概念も変わってきた。白金製剤が登場する以前は、腹腔内に拡がった卵巢癌はそのまま進行し、その予後は極めて悪く、5年生存はほとんど期待できなかった。この時代には再発卵巢癌とはほとんどが開腹時 staging の不備や CT のような画像がないために見逃された病巣の再燃であったと思われる。白金製剤が登場して初めて、完全寛解と思われた進行卵巢癌症例が後に再発するという現象に婦人科医は遭遇するようになった。タキサン製剤が登場し、世界的にカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法(TC療法)が初回治療の標準治療となった現在でも、再発卵巢癌の管理の困難性は変わっていない。

再発卵巢癌を構成する癌細胞は既に転移浸潤能が明らかで、初回の最も有効な化学療法に耐性を示した癌細胞である。理論的にも実際にもこの癌が治癒することはまずないということを認識し、治療により得られた延命効果の中で、症状緩和、QOLの改善、維持、さらには患者にとって意味ある人生の達成を助けることを我々は目標とすべきである¹⁾。また、再発と一口に言ってもその中には化学療法の感受性を含めてさまざまな集団が含まれており、対応は決して

一律であってはならない。また、患者の希望がどこにあるのかをも見極めて対応する必要があることは言うまでもない。

再発癌に対しては化学療法だけでなく、手術療法の導入も多く試行されてきた。しかし、現在では手術療法の関与が生存期間の延長に寄与することは一般的には期待できず、手術に伴う苦痛や合併症のデメリットを考慮すると、ごく限られた条件で完全切除と長期生存が見込める症例に試みるべき治療法と考えられている²⁾。したがって、再発卵巢癌の主治療はやはり化学療法であり、これをいかに適切に使用して目標を達成できるようにするかを考えていかねばならない。

1. 再発卵巢癌の治療方針の基本

再発卵巢癌の治療方針を決定するに際して、まず今までの治療歴を完全に把握し、その再発卵巢癌がどのような特徴を持つかを検討しなければならない。検討すべき因子としては、年齢、卵巢癌の組織型、初回から現在に至る卵巢癌転移病巣の部位、今までの化学療法の種類とその治療に対する反応性、既往化学療法に伴う有害事象、前化学療法から再発までの期間、現在の全身状態、現在の患者自身の治療に対する考え方などが挙げられる。このうち、治療方針に最も影響を与えるのは再発までの期間

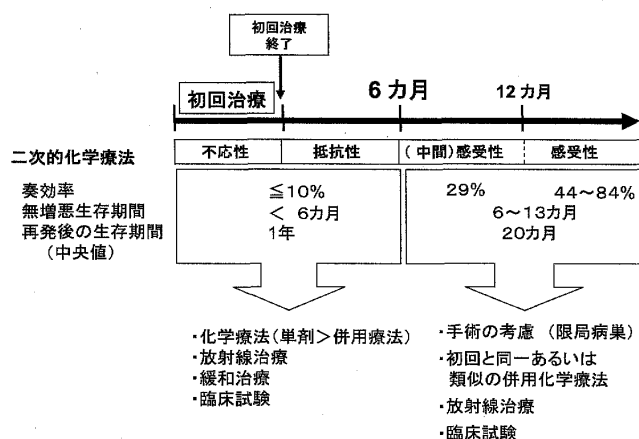


図1 卵巣癌再発の時期と二次的化学療法に対する反応性及びその治療指針

(Treatment-free interval: TFI)であることを多くの研究者が指摘してきた^{3)~6)}。その中でも特に初回治療に白金製剤を使用し、再発時での白金製剤に対する奏効率とその効果の持続が検討された結果、白金製剤が使用されていない期間(Platina-free interval: PFI)が二度目の白金製剤の効果を予測するうえで極めて重要であることが分かっている。このことを早くから強調したのは英国のBlackledgeと米国のMarkmanである³⁵⁾。PFIが6カ月以上であれば、プラチナ感受性、6カ月未満の再発あるいは初回治療で完全寛解とならなかった症例はプラチナ抵抗性と判断されている。日本婦人科腫瘍学会卵巣がん治療ガイドラインや国外のガイドラインにおいてもこの概念は強調されており^{7)~9)}、今までの報告を総括するとプラチナ抵抗性では、奏効率は10%以下、無増悪生存期間は6カ月未満とされている。プラチナ感受性では、再発までの期間が6~12カ月の場合は奏効率29%、12カ月以上では奏効率は44~84%に上昇する。このことから6~12カ月の感受性癌を部分的あるいは中間的感受性癌として、12カ月以上の感受性癌と区別している研究者も多い¹⁰⁾。一般的なプラチナ感受性癌の無増悪生存期間は6~13カ月とプラチナ抵抗性に比し延

長が期待できる。

図1は以上の再発の時期とプラチナ感受性とその一般的な治療結果、さらにそれを基にした再発卵巣癌の治療方針を、日本婦人科腫瘍学会の卵巣がん治療ガイドライン、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncologyの同様の再発卵巣癌の治療フローチャートを参考に作成したものである⁷⁾⁸⁾。NCCNのガイドラインでは対象をさらに細区分しているが化学療法に関しては基本的にいずれの考え方も同様である。すなわち、先に述べたTFIあるいはPFIが6カ月未満のものと6カ月以上に大きく分けて治療方針を提唱している。

2. プラチナ感受性卵巣癌の治療方針

初回治療終了時に画像上完全寛解(CR)が得られ、CA-125も正常化したものが、6カ月以上経過して再発してきたものをプラチナ感受性卵巣癌と規定している。このタイプの卵巣癌は再発を繰り返しても治療を続けることにより延命が得られる可能性が高い群である。また、治療を適切に継続することにより延命と同時にQOLを維持するというメリットが得られる。一方において、再発癌に対する化学療法の奏効期間は初回化学療法の奏功期間を超えることはなく化学療法の限界も認識すべきとされている。

1) プラチナ感受性卵巣癌に対する単剤と多剤併用療法の比較

表1にプラチナ感受性卵巣癌に対する代表的なランダム化比較試験の結果を示す。まず、古典的な治療法であるシクロフォスファミド・アドリマイシン・シスプラチン(CAP)の併用療法と非白金製剤であるパクリタキセル単剤とを比較したランダム化試験の結果では、無増悪生存期間、全生存期間いずれも統計学的に有意にCAP療法が上回る結果が示された¹⁰⁾。白金製剤であるカルボプラチンとカルボプラチンを含む多剤併用療法を比較した3つのランダム

表1 プラチナ感受性再発卵巣癌を対象とした第Ⅱ-Ⅲ相ランダム化臨床試験の結果

臨床試験名	症例数	奏効率 (%)	無増悪期間 (中央値: 月)	全生存期間 (中央値: 月)
Cantu et al.				
パクリタキセル単剤	47	45	9	25.8
シスプラチン+サイクロフォスファミド+ドキソルビシン	47	55	15.7 *	34.7 *
ICON4				
古典的プラチナ治療 (カルボプラチン単剤 71%)	410 (128)	(54)	9	24
プラチナ+タキサン併用 (カルボプラチン+パクリタキセル 80%)	392 (119)	(66) *	12 *	29 *
GEICO				
カルボプラチン	40	50	8	17
カルボプラチン+パクリタキセル	38	76 *	11 *	X *
AGO-OVAR				
カルボプラチン	178	31	5.8	17.3
カルボプラチン+ゲムシタビン	178	47 *	8.6 *	18.0
CALYPSO				
カルボプラチン+パクリタキセル	509	—	9.4	—
カルボプラチン+リポソーム化ドキソルビシン	467	—	11.3 *	—

* 2 群間で統計学的に有意差あり

X 生存期間の中央値に達せず

化比較試験の結果からは、カルボプラチン製剤を含む多剤併用療法がカルボプラチン単剤に比較して生存期間あるいは無増悪生存期間において勝っていることが示されている^{11)~14)}。さらに Orlando et al.は、単剤と多剤併用療法を比較した再発卵巣癌の8つの臨床試験のメタアナリシスの結果からも併用療法は単剤療法に比べ奏効率、2年無増悪生存、2年全生存成績において有意に優れていると報告している¹⁵⁾。

以上の結果から、プラチナ感受性卵巣癌の治療は多剤併用療法をまず考慮すべきであり、そのkey drugは白金製剤特にカルボプラチンとすることが強く推奨されている^{7)~9)}。

2) 多剤併用療法の中で何が推奨されるか—効果の観点から

それでは、白金製剤を含んだ併用化学療法の中で何が最も推奨されるのか。これは素朴な疑問であるが、実はまだ十分には答えられていない。先の単剤との比較から、TC療法あるいはカルボプラチンとゲムシタビンとの併用療法

(CG療法)が多くのガイドラインで推奨されている。白金製剤を含む古典的化学療法とTC療法との比較においてよく引用される文献として、ICON4とAGO-OVAR2.2の2試験の共同解析の結果がある¹²⁾。無増悪期間(10カ月対13カ月)でも全生存期間でも(24カ月対29カ月)でもTC療法が勝っていた(表1)。しかし、この報告での古典的化学療法の内訳は併用療法が24%、カルボプラチン単剤が71%というもので、比較の対象として単剤、併用療法どちらつかずという欠点がある。

最近最も注目されている研究結果として表1のCALYPSO試験がある。TC療法とカルボプラチン+リポソーム化ドキソルビシンとの併用療法(CD療法)を比較したランダム化第Ⅲ相試験である¹⁶⁾。2009年米国臨床腫瘍学会(ASCO)で発表された結果では、primary endpointである無増悪生存期間中央値がCD群において約2カ月統計学的に有意に延長しており、CD群の優位性が示された。この試験は非劣

表2 プラチナ感受性再発卵巣癌に対する併用療法の有害事象発現率

	CALYPSO 試験		AGO 試験
	カルボプラチン + パクリタキセル (TC)	カルボプラチン + リボソーム化ドキシ ルビン (CD)	カルボプラチン + ゲムシタビン (CG)
	%	%	%
貧血 (>G3)	5	8	27
好中球減少 (G4)	22	4 *	29
血小板減少 (>G3)	6	16 *	35
発熱性好中球減少 (>G3)	4	2	1
感染 (>G3)	3	3	1
悪心 / 嘔吐 (>G2)	24	35 *	19
脱毛 (G2)	84	7 *	14
末梢神経障害 (>G2)	28	5 *	5
関節痛/筋肉痛 (>G2)	19	4 *	—
手足症候群 (>G2)	2	13 *	—
粘膜炎 (>G2)	7	15 *	—
プラチナ製剤過敏症 (>G2)	19	5 *	5

* CALYPSO 試験で、2 群の発現率に統計学的有意差のあるもの

性試験として計画されており、また全生存に関する結果が得られていないことから、ただちに TC 療法に勝る治療と結論付けられる訳ではないが、併用療法同士のランダム化比較試験で少なくとも同等以上であることが期待されるということとは意義深い。

3) 多剤併用療法の中で何が推奨されるか—副作用の観点から

代表的な多剤併用療法の副作用を比較する目的で、表2に CALYPSO 試験での TC 療法と CD 療法の血液毒性和非血液毒性の比較、さらに AGO の CG 療法の結果からその毒性の頻度を参考に付した¹⁴⁾¹⁶⁾。CALYPSO 試験において、TC 療法は好中球減少が多く、CD 療法においては血小板減少が有意に多いことが認められたが、いずれも感染や出血の頻度は低く差がなかった。非血液毒性では、TC 療法で関節痛/筋肉痛、脱毛、プラチナ製剤過敏症が有意に多く、一方で CD 療法では悪心/嘔吐、手足症候群、粘膜炎の頻度が明らかに高かった。また持続性の神経障害の発現を QOL スケールで検討されて

おり、CD 群で有意に低く QOL への影響が少ないことが明らかとされている。これらと比較すると、CG 療法では、全般的に非血液毒性は軽度で、逆に貧血、好中球減少、血小板減少の骨髄抑制が強い傾向があるが、重篤な感染や出血の報告はない。

現時点でプラチナ感受性再発卵巣癌に対して推奨される治療法は白金製剤を含む併用療法であり、その中で比較的エビデンスが高いのは、TC、CG、CD の3者ということになる。同じ TC 療法でも本邦の JGOG から報告されたパクリタキセルを毎週投与する dose dense TC 療法は初回治療においては標準の TC 療法に比較して治療成績が勝っており、これを再発の治療に応用することは十分考えられる¹⁷⁾。

本邦において今まで一般臨床で最も使用されてきたのは TC 療法と考えられるが、ほとんどの症例で初回治療に TC 療法が行われている現在、耐性の観点から全く同じ治療を行うことがためられる場合や副作用の相加を防ぐ意味で、シスプラチンとイリノテカンの併用あるいは

表 3 プラチナ抵抗性再発卵巣癌に対する化学療法と各ガイドラインによる推奨

化学療法	臨床試験	第 3 相試験数	奏効率 (%)	ガイドラインの推奨	
				NCI	NCCN v.2.2010
パクリタキセル単剤 (毎週投与法)	第 3 相	2	7-22	◎	◎
リポソーム化ドキソルビシン単剤	第 3 相	4	8-14	◎	◎
トポテカン単剤	第 3 相	2	7-13	◎	◎
ゲムシタピン単剤	第 3 相	2	6	◎	◎
ドセタキセル単剤	第 2 相	—	7	◎	◎
エトポシド (経口) 単剤	第 2 相	—	27	○	◎
イリノテカン単剤	第 2 相	—	29	○	○
イリノテカン+シスプラチン	第 2 相	—	40 *	—	—
イリノテカン+エトポシド	第 2 相	—	48	—	—
ゲムシタピン+リポソーム化ドキソルビシン	第 2 相	—	34	—	—

* 6 カ月以降の再発を 16% 含む

◎優先的に使用, ○効果のある可能性のある薬剤

はパクリタキセルに代えてドセタキセルを使用することも行われている^{18)~20)}。カルボプラチン、ドセタキセル併用療法についてはこれを初回治療に使用した SCOTROC 試験で TC 療法と同等の効果を持つことがある程度担保されていると考えられる²¹⁾。CD 療法や CG 療法は本邦ではまず臨床試験の範囲内で行っていくべき治療であろう。いずれにしても、再発癌の治療の目的を考えれば、個々の症例において、前治療の経過と上記の治療法の副作用の特徴を十分考慮して選択することになる。

3. プラチナ抵抗性再発卵巣癌の治療方針

プラチナ感受性再発卵巣癌に比較し、プラチナ抵抗性卵巣癌の治療は困難である。この群の再発卵巣癌に対しては併用療法が単剤治療に勝るというエビデンスは全く得られていない。先に引用した単剤と併用療法のメタアナリシスにおいてもプラチナ抵抗性症例を対象に行ったサブセット解析では併用療法の優位性は認められなかった¹⁵⁾。単剤に勝る併用療法を模索する臨床試験は行われているが、一般臨床において治療を行うとすれば単剤による治療となる。また、生存期間の中央値は 1 年足らずであることが

ら、早くから緩和医療を併用して行うことが推奨される。

単剤と併用療法の候補に挙がるものを表 3 にまとめた。併用療法は単剤に比較して奏効率が高い傾向があるが、生存期間を延長するというエビデンスはない¹⁸⁾²²⁾²³⁾。単剤同士の第 3 相試験も行われたが、いずれも全生存期間に有意の差はなかった^{24)~27)}。NCCN ガイドラインでも特に推奨するものはなく優先的に使用するものとして、非プラチナ製剤の単剤として、パクリタキセル毎週投与²⁸⁾²⁹⁾、ドセタキセル³⁰⁾、エトポシド経口³¹⁾、ゲムシタピン²³⁾²⁵⁾²⁶⁾、リポソーム化ドキソルビシン^{24)~26)}、トポテカン²⁷⁾、ペメトレキセドを挙げている。本邦においてはイリノテカン単剤の報告があり、NCCN ではこれを効果の可能性のある薬剤として挙げている³²⁾。単剤のいずれを選択するかは化学療法歴からできるだけ交叉耐性のないものを選択することが基本である。また、奏効率だけでなく進行しない率 Clinical benefit rate を参考にすることもひとつの方法である。

新たな治療法の開発が強く望まれる領域である。初回化学療法においては分子標的治療薬の併用が有用であるという臨床試験の結果も出始

めており、今後再発癌の治療にも分子標的療法の関与が期待される。

4. 再発卵巣癌の化学療法は何時から初めて、何時まで続けるのか？

1) 再発卵巣癌の化学療法はどの時点から始めるのか？

以前より、再発時の化学療法をマーカー再発の時点から始めるか、画像あるいは臨床的に明らかとなってから始めるのといずれがよいのかという論争があった。2009年のASCOにおいてPlenary sessionの第一番の演題として、Rustinらは527例をマーカー再発の時点で治療開始する群と臨床的に再発病巣が明らかとなった時点で開始する2群に分けたランダム化比較試験の結果を報告した³³⁾。その結果、CA-125によるマーカー再発時点で化学療法を開始することは症状あるいは臨床所見が明らかとなってから治療するのに比べて、生命予後を改善せず、逆にQOLの低下を招いていることを報告した。この報告はマーカー再発時点で治療を開始するのではなく、再発病巣が確認されるかあるいは症状が出現してから治療を開始すべきであるという方針に高いエビデンスを提供しており、従来の論争に終止符を打ちそうである。

2) 再発卵巣癌の化学療法をいつ止めるか？

化学療法によって完全寛解が得られる卵巣癌再発例は少なく、ほとんどの症例で6サイクルが終了した時点でも残存病巣が残っている。完全寛解が得られた症例は初回治療後と同様に治療を終了し経過観察に入る。再発すればその時点で初回再発と同様に方針を決定していくことになるが、これを繰り返していくと最後には全ての症例がプラチナ抵抗性となり、その治療方針に従うことになる。

それでは、プラチナ抵抗性で6サイクル終了しても残存がある場合はどうするか？症状がない限りは同一の治療を継続するか、症状がないならdrug holidayとして治療を中止するか、

あるいは他の化学療法に変更するか？残念ながら、これらの問いに答えられるランダム化比較試験の結果は今のところない。初回化学療法におけるランダム化比較試験では、同一の化学療法を継続する方法と交差耐性のない治療法に途中で変更する方法で全く差のないことが分かっており³⁴⁾、再発卵巣癌でも治療法を変更することで予後が改善する等の有益性はないことが推測されている。その様なことを理解したうえで、患者本人との相談で対応を解決していくしかないのが現状である。その際には、現在患者が悩んでいるあるいは恐れている副作用がkey pointとなる。その様な副作用があれば、それはQOL維持のために確実に回避すべきで、化学療法を止める目安となる。治療を続けるとしても副作用を増悪させない治療法を選択する。

再発卵巣癌の化学療法を継続していくうえで注意しておかねばならない副作用がある。プラチナ過敏性反応である³⁵⁾。対応としては先に述べたガイドラインにも慎重な再投与や脱感作療法が述べられている。これはあくまでプラチナ感受性が期待できる場合であり、プラチナ抵抗性の兆候を示している再発卵巣癌でこの副作用が起こった場合はただちに白金製剤は中止すべきと考える。

患者の中には、寛解しない限りは治療を続けることでしか安心できないというひとも多く、そのような集団に対しては何らかの化学療法は精神的治療となることは事実である。しかし、いつかは化学療法を止めて完全な緩和医療に移行しなければならないことは患者、家族に説明しておかねばならず、それは再発癌の治療を開始した時から始めるべきと考える。

終わりに

文頭に述べた様に再発卵巣癌の治療は今でもなお婦人科医師を悩ませている課題である。しかし、筆者が婦人科腫瘍医を志した30年前に

は、卵巣癌をこれ程長期に治療し、実際に数年あるいは10年以上の生存が得られることなど想像もできなかった。明らかな進歩の中には、化学療法自体の発達以上に再発診断、支持療法、緩和医療やサイコオンコロジー等々の関与が大きいことも忘れてはならない。治癒率を高めるためには、化学療法のブレークスルーが必要であるが、他領域の腫瘍では分子標的療法による生存期間の延長が実際に得られており、再発卵巣癌治療にもさらなる光明があることを期待したい。

文 献

1. Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer; current status and new treatments. *Semin Oncol* 2006; 33 (2Suppl 6): S3—S11
2. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 265—274
3. Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer. implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer* 1989; 59: 650—653
4. Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 207—211
5. 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
6. Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer—treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* 2002; 3: 537—545
7. 卵巣がん治療ガイドライン 2007年版. 日本婦人科腫瘍学会(編). 東京: 金原出版. 67—72
8. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Ovarian Cancer, v2.2010, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian
9. National Cancer Institute, PDQ (Physician Data Query), Epithelial Ovarian Cancer Treatment, Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/>
10. Power P, Stuart G, Oza A, et al. Efficacy of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin in ovarian cancer patients who recur within six to twelve months: A phase II study. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 410—414
11. Cantu MG, Buda A, Parma G, et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1232—1237
12. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. ICON and AGO Collaborators. 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
13. Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Group Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005; 16: 749—755
14. 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 GOG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699—4707
15. Orlando M, Costanzo MV, Chacon RD, Ta-

- jer CD. Randomized trials of combination chemotherapy (combo) versus monotherapy(mono)in relapsed ovarian carcinoma (ROC): A meta-analysis of published data. J Clin Oncol (Meeting Abstracts)2007; 25: 5524
16. *Pujade-Lauraine E, Mahner S, Kaern J, et al.* Carboplatin & pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus carboplatin & paclitaxel in relapsed, platinum-sensitive ovarian cancer(OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup(GCIG). J Clin Oncol(Meeting Abstracts) 2009; 27: LBA5509
 17. *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, randomized controlled trial. Lancet 2009; 374: 1331—1338
 18. *Sugiyama T, Yakushiji M, Nishida T, et al.* Irinotecan (CPT-11) combined with cisplatin in patients with refractory or recurrent ovarian cancer. Cancer Lett 1998; 128: 211—218
 19. *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
 20. *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
 21. *Vasay 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
 22. *Nishio S, Sugiyama T, Shoji T, et al.* Pilot study evaluating the efficacy and toxicity of irinotecan plus oral etoposide for platinum and taxan-resistant epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2007; 106: 342—347
 23. *D'Agostino G, Ferrandina G, Ludovisi M, et al.* Phase II study of liposomal doxorubicin and gemcitabine in the salvage treatment of ovarian cancer. Br J Cancer 2003; 89: 1180—1184
 24. *Gordon A.N, Tonda M, Sun S, et al.* 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
 25. *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
 26. *Mutch D, 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
 27. *ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Rose GA, International Topotecan Study Group.* Long-term survival in a phase III, randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. Ann Oncol 2004; 15: 100—103
 28. *Kita T, Kikuchi Y, Takano M, et al.* The effect of single weekly paclitaxel in heavily pretreated patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004; 92: 813—818
 29. *Markman M, Hall J, Spitz D, et al.* Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 2365—2369
 30. *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
 31. *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

32. *Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, et al.* The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxans-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 412—416
33. *Rustin G.J., van der Burg M.E., on behalf of MRC and EORTC collaborators.* A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* (Meeting Abstract)2009; 27: 1
34. *Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al.* Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Cancer Intergroup Trial of the AGO-OVR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1036—1045
35. *Markman M, Kennedy A, Webster K, et al.* Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1141—1145

Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer—Strategy Based on the Platinum Sensitivity—

Toshiaki SAITO

Gynecology Service, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka

Key words : Recurrent ovarian cancer · Chemotherapy · Platinum-sensitive ovarian cancer · Platinum-resistant ovarian cancer

索引語 : 再発卵巣癌, 化学療法, プラチナ感受性卵巣癌, プラチナ抵抗性卵巣癌
