

## 婦人科癌

落合 和徳<sup>\*2</sup> 岡本 愛光<sup>\*1</sup> 勝俣 範之<sup>\*3</sup>〔*Jpn J Cancer Chemother* 29(6):1047-1054, June, 2002〕

概説 婦人科がんに対する抗がん剤適正使用ガイドラインを卵巣がん, 子宮体がん, および子宮頸がんの順で述べる。

## I. 卵巣癌

卵巣がんの罹患数および罹患率は年々増加傾向にあり, 2000年には約8,100人, 年齢訂正罹患率8.0, 2015年には約12,200人, 同10.2に達すると推計されている<sup>1)</sup>。

卵巣には卵巣を構成する種々の組織に由来する腫瘍が発生する。すなわち, 表層上皮由来, 胚細胞由来, 性索間質細胞由来などで, いずれにも良性, 境界悪性, 悪性のカテゴリーが存在する。ここでは, 最も頻度が多く全悪性卵巣腫瘍の80%以上を占める表層上皮由来の表層上皮・間質性悪性腫瘍, いわゆる卵巣がんについて述べる。

卵巣がんは組織学的に漿液性腺がん, 粘液性腺がん, 類内膜腺がん, 明細胞がんなどに分類される。

## 1. 化学療法の役割

〔ガイドライン〕卵巣がんの治療は, 遠隔転移のある場合を除いて手術が原則である。しかし, 卵巣がんは化学療法に感受性があり, 手術との適切な組み合わせで延命効果が期待できる (エビデン

スレベル: I, 勧告のグレード: A)。

卵巣がんは抗がん剤に対し感受性が高度または中等度であるが, 組織型により感受性が異なり, 漿液性腺がん, 類内膜腺がんは感受性が高く, 粘液性腺がん, 明細胞腺がんはそれに比較して低い。奏効率は60~80%である。

化学療法の意義は進行期 (臨床病期) ごとに異なる。進行あるいは再発卵巣がんに対する best supportive care (BSC) と化学療法の比較試験は行われていないが, 化学療法どうしの比較試験やメタアナリシスで生存期間の延長が認められることから, 間接的に化学療法が生存率を向上させるという証拠を得ることができる。

## 2. 化学療法の対象

〔ガイドライン1〕進行期I期はIA, 組織学的分化度 (grade) Iの時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術後補助化学療法が勧められる (エビデンスレベル: II, 勧告のグレード: B)。

IA, IB期, grade I, II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) が標準術式とされている。しかし, 妊孕性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<sup>2)</sup>。この他のI期

<sup>\*2</sup> 東京慈恵会医科大学・臨床腫瘍部

<sup>\*3</sup> 国立がんセンター中央病院・内科

症例は再発の危険性が20%ぐらいある<sup>3,4)</sup>ことから、上記手術に加えリンパ節の検索が必須となる。初期卵巣がんの化学療法の必要性についてはいくつかの報告がある。

YoungらはL-PAM (melphalan) と無治療観察群を比較し、両群間の予後に有意差を認められなかったと報告している<sup>5)</sup>。HataeらはI期症例をcyclophosphamide内服3か月群とCAP療法3コース群を比較し、両者の生存に有意差のないことを示した<sup>6)</sup>。IA期, grade II, IIIを対象にcisplatin (CDDP) 50 mg/m<sup>2</sup>, 3週ごと, 6コースと無治療観察群を比較した研究によれば、再発率はCDDP群に有意に低かった(17%対36%)<sup>7)</sup>。したがって、現時点においては、IA期, grade Iの場合のみchemotherapyを省略し、それ以上に進展したものについてはchemotherapyをすることが奨められている<sup>7,8)</sup>。

[ガイドライン2] 進行期II期は術後補助化学療法は必須である(エビデンスレベル: II, 勧告のグレード: B)。

II期では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る。さらに積極的なdebulking surgeryにより予後の改善が期待される。術後の化学療法は必須である。

[ガイドライン3] III期は腫瘍減量手術(cytoreduction surgery, debulking surgery)と化学療法の併用が標準である(エビデンスレベル: I, 勧告のグレード: A)。

III期ではoptimal surgeryが期待される場合は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る。さらに、積極的なdebulking surgeryにより予後の改善が期待されるが、残存腫瘍が2 cmを超える場合は予後が不良である。なお、術後の化学療法は必須である。

[ガイドライン4] IV期は全身状態が良好であれば、腫瘍減量手術(cytoreduction surgery, debulking surgery)を行い化学療法を併用する。しかし、組織採取、進行期決定のためのステージング手術のみを行い、化学療法を行うこともある(エビデンスレベル: I, 勧告のグレード: A)。

### 3. 初回化学療法に使用される抗がん剤

[ガイドライン]

1) paclitaxal (T) または docetaxel (D) と cisplatin (P) の併用 (TP 療法, DP 療法) (エビデンスレベル: I, 勧告のグレード: A)

2) paclitaxel または docetaxel と carboplatin (J) の併用 (TJ 療法, DJ 療法) (エビデンスレベル: I, 勧告のグレード: A)

3) cyclophosphamide (C) と cisplatin (と adriamycin (A)) の併用 (C (A) P 療法) (エビデンスレベル: II, 勧告のグレード: B)

4) cyclophosphamide と carboplatin の併用 (CJ 療法) (エビデンスレベル: II, 勧告のグレード: B)

paclitaxel が開発されるまでは C (A) P 療法あるいは CJ 療法が標準的化学療法であった。CP 療法と CJ 療法は奏効率、生存率が同等で副作用は CJ 療法のほうが少ない (エビデンスレベル: II, 勧告のグレード: B)。

paclitaxel が開発されてから<sup>9,10)</sup>, III期, IV期の進行卵巣がんを対象に TP 療法対 CP 療法の大規模比較試験が行われ、TP 療法の CR 率, 中間生存期間はそれぞれ 51%, 38 か月で CP 療法のそれら (31%, 24 か月) より有意に良好であった。また、副作用に関し両者には差異はなかった<sup>11)</sup> (エビデンスレベル: I, 勧告のグレード: A)。この結果から、TP 療法が標準的治療と認識されるようになった。また、cisplatin と carboplatin は、卵巣がんに対してほぼ同等の抗腫瘍効果を示していることから、TJ 療法も行われるようになった。TP 療法と TJ 療法の比較試験では、奏効率, 生存期間は同じであることから、TJ も標準的化学療法として評価されている。ただし、毒性のプロフィールは両者で異なり、TP は神経毒性が強く、TJ は血液毒性が強いということも明らかとなった<sup>12)</sup>。

### 4. 化学療法の施行期間

[ガイドライン] 6 サイクルの投与が推奨される (エビデンスレベル: I, 勧告のグレード: B)。

III期およびIV期の卵巣がん患者を対象とし、CAP 療法 6 サイクルと 12 サイクルの比較試験では生存率に差は認められていない<sup>12)</sup>。したがって、化学療法を長期に継続する意義は認められない。

ただし、これはCAP療法の成績で、タキサン類を含む化学療法の比較試験ではないので、勧告のグレードをBとした。

### 5. 再発・再燃卵巣がんの化学療法

[ガイドライン]再発・再燃の時期により治療戦略が異なる。6か月以内の再発・再燃には標準的治療はないが、6か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(エビデンスレベル:III, 勧告のグレード:C)。

salvage chemotherapyを行っても奏効率は10~40%で、奏効期間は6か月程度である。6か月以内の再発・再燃では初回治療に用いた薬剤に抵抗性があると判断され、標準的な治療はなく、交差耐性のないと考えられる薬剤を選択するのが一般的である。一方、初回治療から6か月以上たってからの再発では、初回治療の薬剤に感受性があると考えられ奏効する可能性が高い<sup>13)</sup>。したがって、初回治療に白金製剤が使用された場合には、再度白金製剤を含むレジメンの化学療法が選択される。

白金製剤が耐性になった症例では他に有効とされる薬剤は少ないが、paclitaxelは40%程度の奏効率を示す。しかし、初回治療にpaclitaxelが使われた場合はsalvage療法としてpaclitaxelの有用性は低く、むしろdocetaxelのほうが有効である。その他の薬剤としてはifosfamide, L-PAM, etoposide, CPT-11などがあるが、その効果の程度は明らかでない。

## II. 子宮体がん

子宮体がんも近年増加傾向にある。子宮体がんの多くはI~II期の早期に診断されるため、婦人科がんのなかでは比較的予後良好な疾患である。しかし、進行例や再発例は依然として予後不良であり、予後改善のために化学療法にける期待は大きい。

### 1. 化学療法の役割

[ガイドライン]子宮体がんの化学療法の役割は未だ確立していない(エビデンスレベル:I, 勧告のグレード:A)。

子宮体がんはホルモン依存性があり、薬物療法として化学療法では標準治療はなく、黄体ホルモン療法の適応となることが多い。

### 2. 化学療法の対象

[ガイドライン]IV期が対象となる(エビデンスレベル:II, 勧告のグレード:B)。

IA, IB期, grade 1, 2

腫瘍が体部に限局し、組織学的に中(grade 2)ないし高分化型(grade 1)で、筋層浸潤が1/2以下で脈管浸潤がなく、さらに腹腔内細胞診陰性の場合には、子宮単純全摘術(TAH)と両側の付属器切除術(BSO)および骨盤リンパ節生検が標準的治療である。リンパ節転移が陰性であれば、術後の治療は不要である。

上記以外のI期

TAHおよびBSOの他、傍大動脈および骨盤節のリンパ節生検を行う。IAB期, grade 1, 2以外の症例はいわゆるハイリスク群であり、このような症例に術後放射線療法が有効かどうかを検討された。放射線療法は局所再発を減少はさせるものの、予後改善には至らず副作用の発生が増加した<sup>14)</sup>。

骨盤節のみが陽性の場合には総腸骨節を含めた全骨盤照射を追加することが標準治療とされている。また、傍大動脈節が陽性の場合にはむしろclinical trialの対象として化学療法および/あるいは放射線療法が行われる。

II期

術前放射線照射に次いでTAH, BSOおよびリンパ節生検ないし郭清が行われる。頸管浸潤のある場合には広汎性子宮全摘術が摘要され、術後外照射および腔内照射を行う。

III期

一般的には手術と放射線の併用療法が選択される。しかし腫瘍の進展が著しく、手術が不能な症例には放射線単独療法を行う。手術も放射線療法も行い得ない患者には、黄体ホルモン療法を行うこともある。Stage I, IIの術前診断で手術し、術後、付属器転移やリンパ節転移が判明した症例には術後放射線療法を行う。III期は初回治療の効果が得られず、その後上腹部や腹腔外に再発・再燃することがあり、そのような理由から治験の対象とも考えられる<sup>15)</sup>。

IV期

腫瘍の蔓延部位により治療の方針が異なる。骨

盤腔に進展した bulky disease の場合、放射線療法が選択される。しかし、遠隔転移のある症例では、むしろ黄体ホルモン療法の適応となる。黄体ホルモン療法の奏効率は15~30%で、予後改善効果もある。抗腫瘍効果は腫瘍組織のエストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターの量に依存するといわれている。実際に使用される薬剤には、hydroxyprogesterone (Delalutin), medroxyprogesterone (Provera), megestrol (Megace) がある<sup>19)</sup>。

### 3. 使用される抗がん剤

[ガイドライン] 確立されたレジメンはない (エビデンスレベル: II, 勧告のグレード: B)。

欧米では、手術療法と放射線療法の組み合わせが一般的で、化学療法は骨盤外に進展したIV期が対象とされている。しかし、本邦ではむしろ化学療法が adjuvant therapy として選択される傾向にあるが、放射線療法に代わるだけの evidence は今のところ示されていない。

これまでに子宮体癌に対し単剤で効果が認められているのは、cisplatin (P), carboplatin (J), adriamycin (A), 5-fluorouracil (5-FU), cyclophosphamide (C), ifosfamide (I) などである<sup>17)</sup>。このなかでも A と白金製剤が比較的奏効率が高いが、それでもたかだか40%程度である。現在では補助化学療法あるいは寛解導入療法としての key drug である A と白金製剤を含めた多剤併用化学療法が行われる。

近年では種々の多剤併用療法が試みられており、諸家の報告ではCAP療法の有用性を示したものが多し。Burkeらによると、初回治療の進行癌 (n=42) と再発癌 (n=60) にCAP療法 (C: 500 mg/m<sup>2</sup>, A: 50 mg/m<sup>2</sup>, P: 50 mg/m<sup>2</sup>) を4週間ごとに行ったところ、奏効率は45%で初発例と再発例の間に差がなく、CAP療法は子宮体癌に対して有効なレジメンであるとしている。しかしながら、平均奏効期間は4.8か月と短く、生存期間の延長はCR症例でも non responder に比べ平均10か月しか認められなかった<sup>18)</sup>。

Stringerらは high risk 群 (上記の術後補助療法の適応例) に対し、術後補助化学療法としてCAP療法 (用量は上記と同じ) を施行した。6コー

ス投与後、33例中9例 (27%) に再発を認めたが、そのうち8例は子宮外に病変を認めたIII期であったことより、病変が子宮内に限局した high risk 群に対してはCAP療法は有効であると述べている<sup>19)</sup>。また、Smithらは high risk 群に対し、術後補助療法としてCAP療法 (用量は上記と同じ) の後に放射線療法を追加した治療成績を報告している。それによると漿液性腺癌を除く25例中8例 (32%) に再発を認める程度であったことから、漿液性腺癌以外の high risk 群に対する治療として有効な治療法であると述べている<sup>20)</sup>。

先に述べたように、米国では体癌術後の補助療法として主に放射線が選択されてきたが、最近では化学療法の有効性を示す報告も認められてきている。現在、GOGでは放射線療法とA+Pによる化学療法の比較が進行中であり、こちらも結果が注目される<sup>21)</sup>。さらにGOGにおいてpaclitaxelの子宮体癌に対する検討が行われ、250 mg/m<sup>2</sup>の24時間投与で35.7%の奏効率が報告されている<sup>22)</sup>。この結果は単剤でのA、白金製剤と遜色なく、今後、paclitaxelを組み入れた多剤併用療法による奏効率の向上が期待される。

以上のように、現時点では high risk 群に対する術後補助療法あるいは進行再発例に対する寛解導入療法としてはCAP療法が標準的だが、近い将来paclitaxelも標準的治療の1アームとなるであろう。

### 4. 化学療法の施行期間

[ガイドライン] 子宮体がんに対する化学療法は確立していないため多くの化学療法は試験的に行われている (エビデンスレベル: なし, 勧告のグレード: D)。

## III. 子宮頸がん

### 1. 化学療法の役割

[ガイドライン] 子宮頸がんの化学療法の役割は未だ確立しておらず、進行症例の術後補助療法として、あるいは再発例に姑息的に行われるが、予後を改善するという証拠はない (エビデンスレベル: II, 勧告のグレード: B)。

子宮頸がんに対する主な治療は手術と放射線療法であり、化学療法は術後補助化学療法か進行

再発に姑息的治療として行われるにすぎず、現時点では主治療の一つとして認識されるには至っていない。

## 2. 化学療法の対象

〔ガイドライン〕II, III, IV期および再発例が化学療法の対象である(エビデンスレベル: II, 勧告のグレード: B)。

### IA期

手術療法の適応である。浸潤深度が3mm以内で脈管侵襲がなく、患者が妊孕性温存を希望する場合には子宮頸部円錐切除術(conization)を行う<sup>23)</sup>。もちろん、術後の病理組織診断で切除縁が陰性であることが条件であることはいうまでもない。妊孕性の温存の必要がない場合には子宮単純全摘術(TAH)が行われる。卵巢の合併切除は生殖年齢の婦人には行わない。

浸潤深度が3~5mmの場合にはリンパ節転移が10%程度認められると報告されており<sup>24)</sup>、広汎性子宮全摘術および骨盤リンパ節郭清の適応となる。しかし、実際の転移はもっと低頻度ではないかともいわれており、conizationで取り切れていればその後の治療は必要ないとも考えられている<sup>25)</sup>。

放射線療法は手術のできない症例に対して行う例外的治療であるが、浸潤深度が3mm以内で脈管侵襲がない時は腔内(10,000~12,500 cGy vaginal surface dose)のみの照射で十分である<sup>26)</sup>。

### IB, IIA期

手術療法としては広汎性子宮全摘術およびリンパ節郭清術が選択される。放射線療法も適応とされており、両者の5年生存率は85~90%で差はないと報告されている<sup>27)</sup>。予後因子として重要なのは腫瘍の大きさで<sup>28)</sup>、直径3cmを超える腺癌の場合に放射線療法を選択する必要がある<sup>29)</sup>。surgical stagingで発見された傍大動脈リンパ節の微小転移や骨盤リンパ節転移は放射線療法で根治することができる<sup>30)</sup>。肉眼的に転移のわかるようなリンパ節は切除することで放射線による局所再発率を低下させる<sup>31)</sup>。また、傍大動脈節転移については、2cm未満でL3以下の部位であれば切除しなくても拡大照射により長期的な再発予防が可能である<sup>32)</sup>とする報告や、4cm以上の転移でも大動脈

周囲の照射が予後の改善に貢献するという論文がみられる<sup>33)</sup>。

放射線療法と化学療法の併用効果について、5つのランダム化比較試験の報告がある。Stage IB~IVAまでの症例がエントリーされているが、いずれの研究においても併用療法が有意に良好な成績を示している。詳細については後述する。

### II B期

本邦では広汎性子宮全摘術も行われるが、欧米では主に放射線療法が選択される。原発巣の大きさや<sup>28)</sup>、傍子宮結合織浸潤が片側か両側かどうかとも重要な予後因子であり、片側のほうが予後がよいとされている<sup>34)</sup>。

### III期

放射線療法の適応である。A点への照射量が8,500 cGy以上あれば局所のコントロールは良好である<sup>35)</sup>。

### IVA期

傍大動脈リンパ節転移が小さければ放射線単独でも治療効果が期待できるが、放射線・化学療法併用療法が推奨される。

### IV B期

標準的治療はなく、緩和医療、治験の対象と考えられる。

## 3. 使用される抗がん剤

〔ガイドライン1〕進行・再発子宮頸がんを使用される抗がん剤には次のものがある(エビデンスレベル: II, 勧告のグレード: B)。

- 1) cisplatin単剤(P)
- 2) bleomycin(B)+IFM+cisplatin(BIP療法)
- 3) bleomycin(B)+vincristine(O)+MMC+cisplatin(BOMP療法)
- 4) CPT-11

子宮頸がんに対する化学療法は、現時点では主治療の一つとして認識されるには至っていない。Omura<sup>36)</sup>やAlbertsら<sup>37)</sup>はP併用療法は確かに高い奏効率とprogression free survivalを改善はするものの、副作用も増加し予後の改善には必ずしも結び付かず、P単剤を上回るメリットは得られないと報告している。進行子宮頸がんの場合には、手術や放射線治療をする前にneoadjuvant

chemotherapy (NAC)として動注あるいは静注で抗がん剤(主としてPなどの白金製剤)が投与されるが、動注あるいは静注のいずれを選択しても奏効率は高く優劣はつけがたい<sup>38)</sup>。

再発がんの場合、多発性の肺転移なら化学療法が第一選択となるが、単発の転移なら外科的に切除後 adjuvant としての化学療法も考えられる。化学療法の治療歴がない場合にはBIP (BLM+IFM+CDDP), BOMP (BLM+VCR+MMC+CDDP)療法などを選択する。その時は静脈投与が一般的である。化学療法の治療歴がある場合でも最初のレジメンで奏効したのであれば再度同じレジメンを選択する。ただし、奏効率は前回よりかなり低いことを覚悟しなければならない。

Rammら<sup>39)</sup>は放射線治療歴のある骨盤内再発例にBIP療法を行ったが、奏効率は15%(3/24:3例はPR)と低かった。しかし、清水ら<sup>40)</sup>はBOMP療法により骨盤外再発例で79%,放射線治療歴のない骨盤内再発例で56%の奏効率を報告している。さらに、最近ではCPT-11とCDDPによる併用化学療法も行われつつあり、今後の研究成果が期待される<sup>41,42)</sup>。

[ガイドライン2] 進行子宮頸がんの放射線療法との併用で用いられる抗がん剤には次のものがある(エビデンスレベル: I, 勧告のグレード: A)。

- 1) CDDP
- 2) CDDP+5-FU

子宮頸がんに対する化学療法併用放射線療法(concurrent chemoradiation)に関し Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9001<sup>43)</sup>, Southwest Oncology Group (SWOG) 8797<sup>44)</sup>, Gynecologic Oncology Group (GOG) 123<sup>45)</sup>では放射線療法単独と放射線療法プラスCDDP+/-5-FUを比較した。その結果、化学療法併用群のほうが有意に3年生存率を向上させ(75~87%対63~77%), 35.7か月時点での生存も83%対74%と有意な改善を認めている。また、GOG 85<sup>46)</sup>では放射線療法プラスhydroxyurea群と放射線療法プラスCDDP+5-FU群が比較され、3年生存率が57%対67%と後者が有意に良好であった。さらにGOG 120では、放射線療法プラスcisplatin群、放射線療法プラスcisplatin+5-FU+hydroxyurea群、放射

線療法プラスhydroxyurea群の3群比較試験が行われ、cisplatinを含む2群の3年生存率が65%であるのに対し、cisplatinを含まない群では47%と有意差を認めた<sup>47)</sup>。

以上よりNCIの勧告<sup>48)</sup>を参考に、本邦においても進行子宮頸がんの治療戦略として、放射線療法を主治療とする場合には化学療法を併用することが強く勧告される。

#### 4. 化学療法の施行期間

[ガイドライン] 確立していない。(エビデンスレベル: なし, 勧告のグレード: D)。

子宮頸がんの化学療法は確立していないので、どのくらいの期間施行するかに関してエビデンスはない。

#### 文 献

- 1) がん統計白書—罹患/死亡/予後—1993. (富永祐民・他編), 篠原出版, 東京, 1993.
- 2) Zanetta G, et al: Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynecol* 104: 1030-1035, 1997.
- 3) Dembo AJ, et al: Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 75: 263-273, 1990.
- 4) Ahmed FY, et al: Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 14: 2968-2975, 1996.
- 5) Young RC, et al: Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 322: 1021-1027, 1990.
- 6) Hatae M, 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* 1412: 366 a, 1998.
- 7) Bolis G, et al: Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32 P). *Ann Oncol* 6: 887-893, 1995.
- 8) McGuire WP: Early ovarian cancer: treat now, later or never? *Ann Oncol* 6: 865-866, 1995.
- 9) McGuire WP, et al: Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med* 111: 273-279, 1989.
- 10) McGuire WP, et al: Cyclophosphamide and

- cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334: 1-6, 1996.
- 11) DuBois A, et al: CDDP/paclitaxel vs CBDCA/paclitaxel as 1st-line treatment in ovarian cancer. *Proc ASCO A* 1395: 361a, 1998.
  - 12) Bertelsen K, et al: A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: A Danish Ovarian study Group Trial. *Gynecol Oncol* 49: 30-36, 1993.
  - 13) McGuire WP: Ovarian cancer: In Paclitaxel in cancer treatment. Medical Dekker, New York, 1995, pp 201-221.
  - 14) Creutzberg CL, et al, for the PORTEC Study Group: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicenter randomized trial. *Lancet* 355: 1404-1411, 2000.
  - 15) Grøven KM, et al: Analysis of failure patterns in stage III endometrial carcinoma and therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 35-39, 1989.
  - 16) Lentz SS: Advanced and recurrent endometrial carcinoma: hormonal therapy. *Semin Oncol* 21: 100-106, 1994.
  - 17) 佐藤信二・他: 子宮体癌における化学療法時の予後因子. *Oncol Chemother* 7: 283-286, 1991.
  - 18) Burke TW, et al: Prospective treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Gynecol Oncol* 40: 264-267, 1991.
  - 19) Stringer C, et al: Adjuvant chemotherapy with Cisplatin, Doxorubicin, and Cyclophosphamide (PAC) for early stage high risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 38: 305-308, 1990.
  - 20) Smith MR, et al: Cisplatin doxorubicin hydrochloride, and cyclophosphamide followed by radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 170: 1677-1682, 1994.
  - 21) Curtin JP, et al: Adjuvant therapy in gynecologic malignancies; Ovarian, cervical and endometrial cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 6: 813-830, 1997.
  - 22) Ball G, et al: A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62: 278-281, 1996.
  - 23) Sevin BU, et al: Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 70: 2121-2128, 1992.
  - 24) Jones WB, et al: Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 51: 26-32, 1993.
  - 25) Creasman WT, et al: Early invasive carcinoma of the cervix (3-5 mm invasion): risk factors and prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 178: 62-65, 1998.
  - 26) Grigsby PW, et al: Radiation alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage I A and carcinoma *in situ*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 375-378, 1991.
  - 27) Landoni F, et al: Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage I b-IIa cervical cancer. *Lancet* 350: 535-540, 1997.
  - 28) Perez CA, et al: Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 69: 2796-2806, 1992.
  - 29) Eifel PJ, et al: Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors  $\leq 4$  cm in diameter. *Gynecol Oncol* 41: 199-205, 1991.
  - 30) Cunnighaam MJ, et al: Extended-field radiation therapy in early-stage cervical carcinoma: survival and complications. *Gynecol Oncol* 43: 51-54, 1991.
  - 31) Downey GO, et al: Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymphnode resection. *Am J Obstet Gynecol* 160: 1055-1061, 1989.
  - 32) Vigliotti AP, et al: Extended field irradiation for carcinoma of the uterine cervix with positive periaortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 501-509, 1992.
  - 33) Rotman M, et al: Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymphnodes in stage IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas: ten year treatment results of RTOG 79-20. *J Am Med Assoc* 274: 387-393, 1995.
  - 34) Lanciano RM, et al: A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer: a study of pattern of care. *Cancer* 69: 482-487, 1992.
  - 35) Lanciano RM, et al: Tumor and treatment factor improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 95-100, 1991.
  - 36) Omura GA: Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. *Monogr Natl Cancer Inst* 21: 123-126, 1996.
  - 37) Alberts DS, et al: Salvage chemotherapy in

- recurrent or refractory squamous cell cancer of the uterine cervix. *Semin Oncol* 21: 37-46, 1994.
- 38) 平林光司: 子宮頸部癌の最新治療動向: ネオアジュバント化学療法—投与経路(動注か静注か)および主治療(手術か放射線か)—. *癌治療と宿主* 10: 133-138, 1998.
- 39) Ramm K, *et al*: Bleomycin-Ifosfamide-cisplatin (BIP) in pelvic recurrence of previously irradiated cervical carcinoma: A second look. *Gynecol Oncol* 46: 203-207, 1992.
- 40) 清水散生・他: CDDPの少量連日投与を利用したBOMP (low dose consecutive BOMP) 療法による子宮頸癌の治療成績. *日産婦会誌* 43: 549-556, 1991.
- 41) 竹内正七・他: 子宮頸癌および卵巣癌に対するCPT-11の後期第II相臨床試験. *癌と化学療法* 18: 1681-1689, 1991.
- 42) Rothenberg ML: CPT-11: An Original Spectrum of Clinical Activity. *Semin Oncol* 23: 21-26, 1996.
- 43) Morris M, *et al*: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1337-1343, 1999.
- 44) Peters WA, *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 cervix. *J Clin Oncol* 18: 1606-1613, 2000.
- 45) Keys HM, *et al*: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I B cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340: 1154-1161, 1999.
- 46) Whitney CW, *et al*: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymphnodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17: 1339-1348, 1999.
- 47) GOG 120 Rose PG, *et al*: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1144-1153, 1999.
- 48) Thomas GM: Improved treatment for cervical cancer. concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 340: 1198-1200, 1998.