

【総説】

婦人科悪性腫瘍

杉山 徹

岩手医科大学医学部産婦人科*

(平成17年8月29日受付・平成18年4月3日受理)

婦人科悪性腫瘍の標準的化学療法はプラチナ製剤、タキサン製剤を key drug として、トポイソメラーゼ I 阻害薬、アントラサイクリンなどで構成されている。主な婦人科悪性腫瘍である卵巣癌、子宮頸・体癌に対する 2005 年の標準的治療を簡潔に示すと、①卵巣癌：初回治療は手術療法で、基本手術 + surgical staging, さらに進行癌では腫瘍減量術が行われる。術後化学療法は、パクリタキセル (TXL) 175 mg/m²/3 h + カルボプラチン (CBDCA) AUC 5~6 (TC 療法) で、I 期癌では 3~6 コース, 進行癌では 6 コース行う。毒性や組織型により、ドセタキセルやイリノテカン (CPT-11) を用いることもできる。再発時には、再発までの期間が長い (>6 カ月) 化学療法感受性腫瘍では初回レジメンと同じあるいは類似レジメンでの治療, 抵抗性腫瘍では初回治療薬と交叉耐性を有さない新規薬剤を用いた治療が行われる。②子宮体癌：初回手術後 (surgical staging) のハイリスク例 (低分化度, 深い筋層浸潤, リンパ節転移, 腹腔内細胞診陽性など) に対し, 欧米では放射線療法が標準的, わが国では化学療法を行う施設が多い。再発・進行癌や術後ハイリスク症例に対して, 標準的な薬剤は, シスプラチン (CDDP), ドキソルビシン (DXR), TXL であり, AP (CDDP/DXR) 療法が標準的レジメンである。最近, TAP (TXL/DXR/CDDP) + G-CSF や TC (TXL/CBDCA) での標準化の検討が進んでいる。③子宮頸癌：欧米では Ib₂ 期癌以上で放射線化学療法 (chemoradiation) が標準的である。わが国では, IIb 期までは手術療法が基本であり, bulky mass を有する Ib₂~IIb 期では術前化学療法 + 広汎子宮全摘術, III/IV 期では欧米のエビデンスに基づき CDDP を用いた chemoradiation が広く導入されている。

Key words: ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, standard treatment, chemotherapy

婦人科悪性腫瘍では, 卵巣悪性腫瘍 (上皮性・間質性, 胚細胞性) と子宮悪性腫瘍 (頸癌, 体癌) が 90% 以上を占め, それぞれ異なる疫学的, 生物学的特徴を有する。少子・高齢化, ライフスタイルの変化 (肥満) に伴い上皮性・間質性卵巣悪性腫瘍 (卵巣癌) や子宮体癌は増加している。一方, 子宮頸癌は検診の普及により減少しているが, 発症にヒトパピローウイルス (HPV) が関与することから若年化が問題となっている。卵巣癌は抗癌薬感受性腫瘍の範疇に分類され, シスプラチンの導入により生存期間は確実に延長してきた。卵巣癌では主として欧米のエビデンスを基盤とした治療ガイドラインが作成されたので¹⁾, これにそって解説を加える。子宮頸・体癌では手術療法, 放射線療法, 化学療法での集学的治療が行われてきたが, 臨床進行期別の予後が改善されていないことより, 近年, 化学療法の初回治療への導入が進んでいる。しかしながら, 子宮頸・体癌ではわが国と欧米では, 手術や放射線療法の方法や適応が異なり, 欧米では放射線療法を中心に化学療法が加えられ, わが国では, 術前・術後補助療法として化学療法の導入が進んでいる。

I. 卵巣癌 (Fig. 1)

1. 初回化学療法の変遷と現在の標準化

エビデンスに基づく標準レジメンの変遷を知ることにより, 現時点での最適な治療の提供が可能となる (Fig. 1)。1980 年代よりシスプラチン (CDDP) にシクロフォスファミド (CPA) とアドリアマイシン (DXR) を併用した CAP (CDDP/DXR/CPA) 療法/CP (CDDP/CPA) 療法が標準的初回化学療法として行われてきた。さらにカルボプラチン (CBDCA) が導入され, 効果の同等性, 毒性・簡便性の観点より CBDCA/CPA が北米を中心に標準的とされた。わが国でも CAP 療法/CP 療法が広く行われてきた。欧州では ICON (International Collaborative Ovarian Neoplasm)-2 で CAP 療法と CBDCA 単剤に差が証明されず²⁾, CBDCA 単剤も標準的に用いられている。1990 年代後半にパクリタキセル (TXL) を初回治療に導入した検討が行われた。CP 療法より TXL/CDDP (TP) 療法の優位性が示され (GOG 111, OV-10)^{3,4)}, その後, 非血液毒性と簡便性の観点から TP 療法より TXL/CBDCA (TC) 療法が推奨された (GOG 158, AGO-GINECO)^{5,6)}。神経毒性や QOL の観点から TC 療

*岩手県盛岡市内丸 19-1

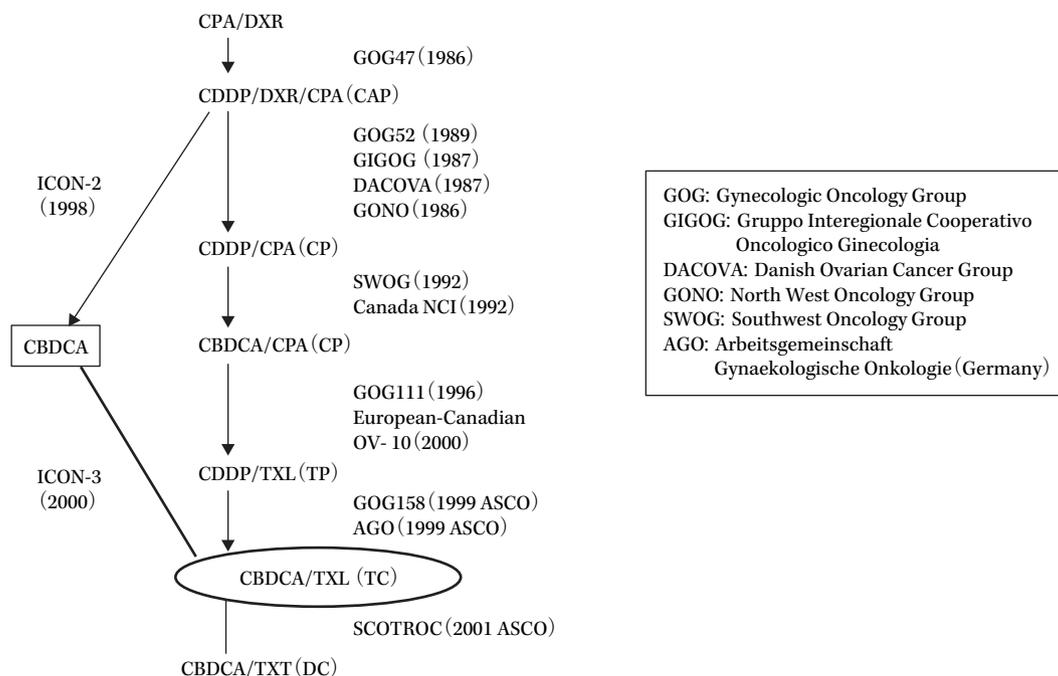


Fig. 1. Changes in the EBM-based chemotherapy-regimen for ovarian cancer.

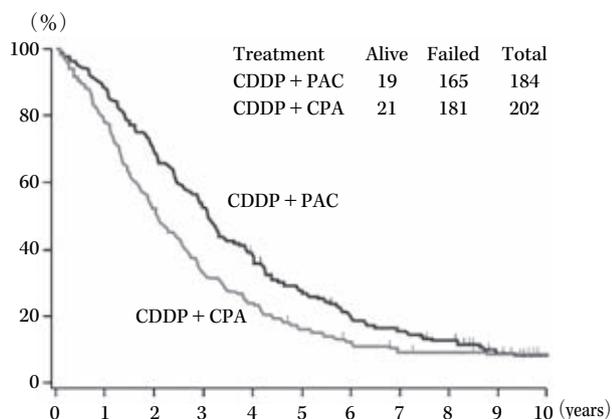


Fig. 2. Long-term Survival: suboptimal Stage III/IV (GOG 111).

Table 1. Strategies to Improve Outcome
~ Intensification of first-line therapy ~

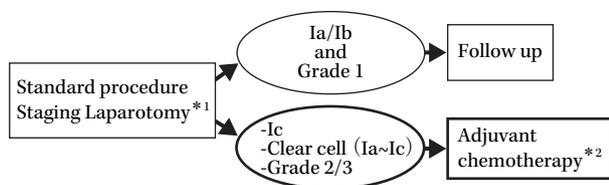
1. New Combinations of Established Agents
 - 3-Drug regimens → TEC
 - Sequential doublet → topotecan/CBDCA-TJ
 - New schedules
2. Maintenance Therapy
3. Intraperitoneal Drug Delivery
4. Novel Cytotoxics
5. Biological Therapies

Table 2. Maintenance therapy

Not Effective	Prolongs PFS	Studies Ongoing
Prolonged CDDP	Paclitaxel (3 mo vs 12 mo)	MSK IP consolidation
Altretamine (SWOG)		Ovarex (selected population)
IFN-alpha		ACA 125 Vaccine
Non-cross resistant (Topotecan)	May Prolong PFS	Other radiolabeled MoAbs
High Dose (GINECO)	IP CDDP (-SLL)	Other vaccines
Radiolabeled Ab HMFG1 IP (SMART), IP P32	WART	VEGF-TRAP, Bevacizumab, PTK
Ovarex (intent to treat)		TXL or poly-glutamated TXL (CT-2103) or observation
IP Gem/CDDP (+ SLL)		

Table 3. Intraperitoneal chemotherapy

Study	N		Median PFS		Median OS		% Inc
	IV	IP	IV	IP	IV	IP	
GOG 104	279	267	—	—	41	49	20 P = .02
GOG 114	227	235	22	22.8	52	63	21 P = .05
GOG 172	210	205	18.3	23.8	49.5*	66.9*	29 P = .01



*1 hysterectomy/bilateral salpingo-oophorectomy/ omentectomy/lymphadenectomy (pelvic · para-aortic)

*2 TC-therapy: TXL 175 mg/m² + CBDCA AUC5~6 (3~6 courses)

Fig. 3. Ovarian Cancer Treatment Guidelines: Stage I Disease.

法を control arm としたドセタキセル (TXT)/CBDCA (DC) 療法の比較試験の結果 (SCOTROC: Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer) が 2001~2002 年 American Society of Clinical Oncology (ASCO) で示され、効果に差がなく、オプションとして用いることができる⁷⁾。

TXL を組み込んだレジメンで生存期間の延長が認められたものの、その効果は十分とはいえない (Fig. 2)。そこで、初回化学療法の強化へ向けた検討が盛んに行われているが (Table 1)、TC 療法にエピルピシンを加えた TEC 療法の効果は否定された⁸⁾。現在、TC 療法を対照として 5 アームでの試験 (GOG 182:3 薬剤併用, 2 薬剤交代療法) が終了し、解析途中であり、2006 年 ASCO にて開示されると思われる。維持化学療法は progression-free survival (PFS) を改善するという報告 (GOG 178) はあるが⁹⁾、overall survival (OS) の改善を示す試験はない (Table 2)。腹腔内化学療法は卵巣癌の進展様式より、期待される投与方法であり、静注に比べ有意な効果が報告されている (Table 3)^{10~12)}。毒性や簡便性の観点より標準的に推奨されていないが、複雑な試験デザインで行われており、有効性、毒性の差が真に投与経路の影響なのか不明と考えられる。これを解決すべく、わが国提案の試験デザインでの Gynecologic Oncology Group: USA (GOG) randomized study が検討されている。

以上、2005 年の現時点で、TC 療法 (TXL 175 mg/m²/3h + CBDCA AUC 5~6)、3 週ごとの 3~6 コースが標準

的なレジメンとして第一に推奨される。

2. 標準的管理法

1) 早期癌 (I 期癌) (Fig. 3)

術後 low-risk 群 (Ia/Ib 期, 高分化癌, 非明細胞腺癌) は手術のみで約 95% の 5 年生存が期待できる¹³⁾。一方, high-risk 群 (Ic 期以上, 低分化癌, すべての明細胞腺癌 (clear cell carcinoma)) では、欧米で異なる術後の検討が行われてきた。米国では P³² 腹腔内投与と CP 療法 (3 コース) の比較試験が行われ、PFS や OS で CP 群が良好であり、CP 療法が標準的補助療法として推奨された。一方、欧州では無治療も選択肢として検討されてきた。ICON-I と EORTC (European Organization Research of Treatment of Cancer) Action Study による high-risk 例を対象とした比較試験では、CBDCA を主とした化学療法を行った方が無治療群より PFS は 11%、OS は 7% の改善がみられた¹⁴⁾。さらに後方視的検討 (MRC: Medical Research Council) として、術後無治療で経過観察された I 期 194 例の解析が行われ、このうち 31% が再発し、化学療法が行われたが不良な生存率が示され (奏効率: 47%, 5 年生存率: 46%), 術後化学療法が推奨された¹⁵⁾。米国では、optimal III 期での TC 療法の効果 (GOG 158) より I/II 期癌でも CP 療法に代わり TC 療法が標準的として導入されている⁵⁾。コース数に関しては、TC 療法 3 コースと 6 コースの比較 (GOG 157: 中間解析では差がない) や TC 療法 3 コース施行後に TXL 40 mg/m² (毎週 24 週間) 追加の有効性 (GOG 175) が検討されており、今後、TXL と CBDCA を用いた治療の適切な投与サイクル数などが明らかになると考えられる。

2) 進行癌 (II~IV 期) (Figs. 4, 5)

卵巣癌は症状に乏しく初回診断時に 60% 以上が III/IV 期癌であり、広範に腹腔内播種性転移やリンパ節 (骨盤・傍大動脈節) 転移を伴う。化学療法の効果や予後は投与時の残存腫瘍径に相関することより^{16,17)}、初回腫瘍減量術が重要であり、術後残存腫瘍径別に化学療法の適正化が進んでいる。すなわち、optimal と称される残存腫瘍が 1 cm 以下の症例と suboptimal 症例 (>1 cm) に区分される。ともに推奨されるレジメンは TC 療法である。optimal 例では、術後補助療法として TC 療法 6 コース

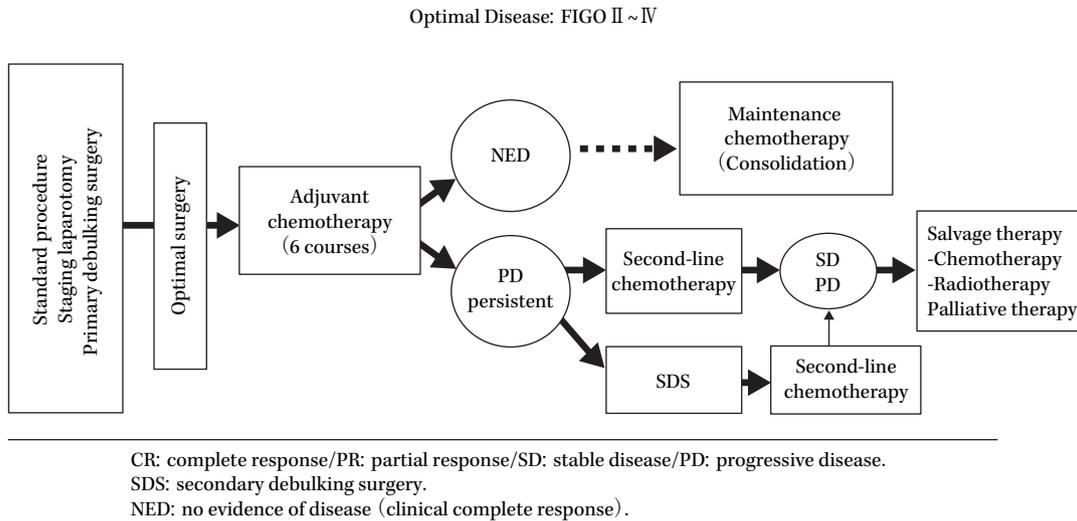


Fig. 4. Ovarian Cancer Treatment Guidelines: Advanced Disease.

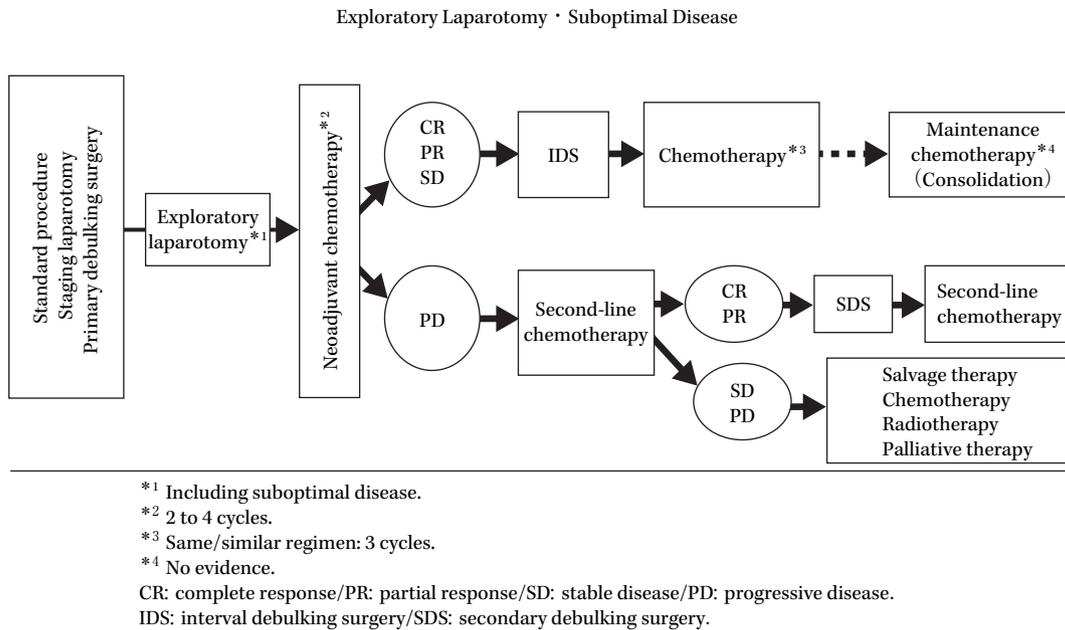


Fig. 5. Ovarian Cancer Treatment Guidelines: Advanced Disease.

行い、その効果は臨床的に評価し、臨床的無病 (no evidence of disease (NED) : 画像、腫瘍マーカー) と判断されたら経過観察とする (Fig. 4)。試験開腹例・suboptimal 例では、寛解導入化学療法 (TC 療法) を 6~8 コース行い、NED と判断されたら経過観察する (Fig. 5)。近年、試験開腹例や測定可能な大きな残存腫瘍 (4~5 cm) を有する例では interval debulking surgery (IDS) の有用性が示唆されている^{18,19)}。IDS とは、初回術後に化学療法を 3 (2~4) コース施行して腫瘍縮小効果が得られた症例 (不変症例も含まれることがある) に限定して行われる手術であり、IDS 後には化学療法 3 (2~4) コース追加する。現在解析中の術前化学療法後に IDS を行う方法で

Table 4. Epithelial tumors: pathology

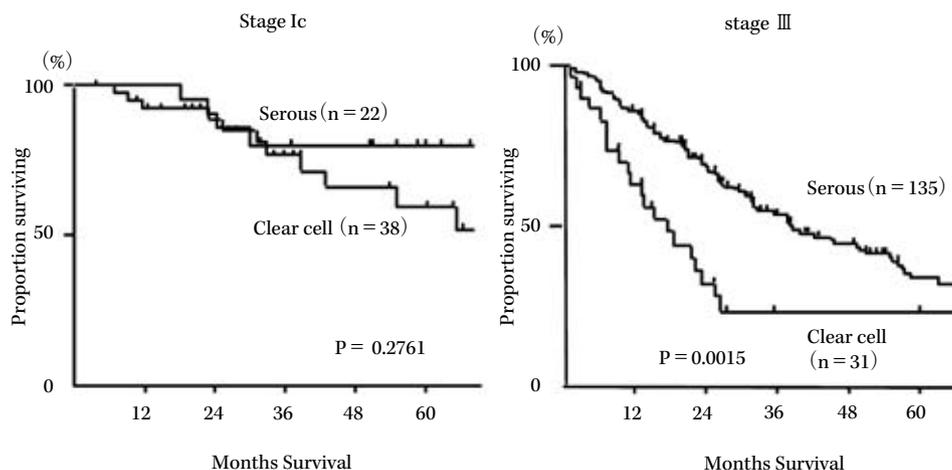
Benign~ Borderline malignancy	Malignant
serous adenoma	serous adenocarcinoma
endometrioid tumor	endometrioid adenocarcinoma
clear cell tumor	clear cell adenocarcinoma
mucinous adenoma	mucinous adenocarcinoma
Brenner tumor	malignant Brenner tumor
	adenocarcinofibroma
	mesodermal mixed tumor
	transitional cell carcinoma
	undifferentiated carcinoma

Table 5. Response to platinum-based chemotherapy (CP or CAP) for measurable residual disease after initial surgery

	Number of Pts	Response (%)				Response Rate (%)
		CR	PR	NC	PD	
Clear cell	27	2 (7.4)	1 (3.7)	2 (7.4)	22 (81.5)	11.1
Serous	109	30 (27.5)	49 (45.0)	10 (9.2)	20 (18.3)	72.5

Sugiyama T, et al. Cancer 88: 2584-2589, 2000

p < 0.001



Sugiyama T, et al. Cancer 88: 2584-2589, 2000

Fig. 6. Clear Cell Carcinoma vs Serous Adenocarcinoma: Overall Survival.

の結果 (EORTC 55971) が待たれる。

3) 個別化への試み: 組織型別治療法の検討

卵巣癌の大半は腺癌であるが (Table 4), 明細胞腺癌と粘液性腺癌は抗癌薬感受性が低く (Table 5), 予後が不良な組織亜型に区分できる。特に明細胞腺癌はわが国では漿液性腺癌 (serous adenocarcinoma) に次ぐ頻度であり (>20%), これは欧米の倍以上である。明細胞腺癌は早期癌・進行癌ともに漿液性腺癌と比べて予後不良であり (Fig. 6), 個別化した検討が必要である²⁰⁾。わが国からの10年来の主張が欧米でも認識されつつあり, わが国初のJGOGを中心としたカナダ (NCI-Canada), アメリカ (GOG), イタリア (MITO), UK (MRC), スコットランド (SGCTG) とのランダム化国際試験 (TC vs CPT-11/CDDP) が2006年春から開始される。欧米での大規模臨床試験では, 明細胞腺癌症例は4%前後しか含まれておらず, 上記のTC療法が明細胞腺癌の標準的レジメンと推奨する根拠はない。

4) 再発癌

再発卵巣癌は治癒可能な範疇にはなく, 緩和治療としての認識が必要である。十分な informed consent 下に効果とQOLを考慮した治療を行う。肺癌や消化器癌などの固形癌と比べると, 進行癌でも長期生存するので (Fig. 2), 慢性疾患的管理が求められる。初回治療終了から再発までの期間が長いほど, 再度の薬剤効果が高いこ

とが証明されている^{21,22)}。一般的に初回治療終了後6カ月以上経過して再発した場合, 薬剤感受性腫瘍と判断され, 再度, プラチナ療法での奏効が期待できる。感受性再発癌を対象にTXL/プラチナ製剤併用療法と従来のプラチナ製剤を含んだ治療法 (CAP, CBDCA単剤など) とのRCTの結果, 両群の奏効率 (66% vs 54%), 2年生存で7%の改善が示され, TC療法での再治療が推奨された²³⁾。さらに, 2004年ASCOにてgemcitabine/CBDCA (GC) とCBDCA単剤の比較試験結果が報告され, GC療法では, CBDCA単剤に比べ, 奏効率 (47% vs 31%) とPFSの改善 (HR 0.72) がみられた²⁴⁾。このように, プラチナ感受性再発癌患者に対しては, CBDCA単剤よりCBDCA併用療法が推奨される。逆に初回治療終了後6カ月以内の再発, あるいは初回治療に反応しなかった症例 (薬剤抵抗性腫瘍) の予後はきわめて不良であり, 初回投与された薬剤と交叉耐性を有さない薬剤が選択される (Table 6)。わが国では, CPT-11やTXL (weekly投与) での報告が多い。

II. 卵巣胚細胞性悪性腫瘍

卵巣悪性腫瘍の5%に過ぎないが, ①若年者に発症する, ②抗癌薬高感受性であることより, 妊孕性温存手術 (患側付属器摘出術) が標準的に行われ, 術後の標準的レジメンはブレオマイシン/エトポシド/CDDP (BEP) 療法である²⁵⁾。

Table 6. Choices of Salvage Therapy

Sensitive relapse TFI \geq 6 months	Platinum-containing Response Rate 50-70%
Resistant/Refractory relapse TFI < 6 months	● Irinotecan ● Weekly Paclitaxel ▲ Oral Etoposide ▲ Gemcitabine ● Docetaxel ● Topotecan * ¹ Doxil * ¹ etc. Response Rate 10-30%

TFI: Treatment free interval

*¹Phase II studies are on going

III. 子宮頸癌

治療前に決定された進行期別に治療法が標準化されている。検診の普及により前癌病変（異形成）や上皮内癌の比率が高まり、頸癌としての予後は改善した。しかし、進行期別の予後は過去20年近く変化が認められておらず、CDDPなどの有効な薬剤の確立により初回治療に化学療法を導入した検討が進んだ。放射線療法単独とchemoradiationを比較した米国での5つのランダム化試験結果より²⁶⁻³⁰、米国NCIは「放射線照射が必要な症例に対しては、chemoradiationが標準的」とするclinical alertを出した。メタアナリシスの結果、chemoradiationによりPFSやOSが有意に改善され、死亡のリスクを29%低下、生存率を12%上昇させることが示された³¹。しかし、傍大動脈リンパ節転移例は除外されていること、III/IV期症例が少ない、線量の問題、晩期毒性の評価が不十分などの問題点を残している。一方、わが国やイタリアなどでは、Neoadjuvant chemotherapy (NAC)での検討が行われ、放射線療法を主治療としたNACの意義は否定されたが、術前化学療法としてはNACによる利益が報告されている^{32,33}。頸癌（扁平上皮癌）に対するkey drugはCDDPであり、CDDP (50 mg/m²)を基剤とした2薬剤併用療法が主体となっている。米国では、ブレオマイオシン、マイトマイシン-C (MMC)、ビンクリスチン、イフォスファミドとの併用効果は否定された^{34,35}。CDDP/TXLが広く検討されているが³⁶、CDDP/トポテカンは毒性が問題であるが、CDDP単剤に比べ、奏効率、PFS、OSすべてで有意に上回り、今後の検討が求められる³⁷。わが国では、CPT-11/CDDPやCPT-11/MMCでの有効性と安全性が報告されている³⁸⁻⁴⁰。子宮頸癌の15%程度を占める腺癌は化学療法、放射線療法とも感受性が劣る結果、その予後は扁平上皮癌より不良であり、適切な化学療法レジメンの確立が求められている。わが国で比較的繁用されているMEP (MMC/CDDP/VP16)でも限界があり、卵巣癌での経験よりタキサン系薬剤への期待がある。

Table 7. Effective Drugs: Endometrial Cancer

Chemotherapy: Active Agents (> 15% RR)		
Agent	Pts	RR
Doxorubicin	298	27%
Epirubicin	27	26%
Cisplatin	86	29%
Carboplatin	52	31%
Paclitaxel	47	36%

Table 8. Endometrial Cancer ~ Disease Categories ~

Disseminated disease: stage IVB or recurrent disease → chemotherapy or progestins
Locoregional disease
-Low-risk disease: stage IA grades 1-2 → surgery
-Intermediate-risk disease: all other stage I, stage II → surgery + pelvic radiation
-High-risk disease: all stages III and IVA → surgery + chemotherapy

IV. 子宮体癌

子宮体癌に有効な（奏効率>15%）薬剤としてドキシロビシン (DXR)、エピルビシン、CDDP、CBDCA、TXLがあげられる (Table 7)。わが国での進行・再発体癌に対するTXL第2相試験では奏効率30.4% (7/23)が示され、2005年6月、体癌の適応追加がTXLで承認された⁴¹。子宮体癌の治療では、対象を4つに区分して考える必要がある (Table 8)。

1. 再発・進行癌

化学療法が黄体ホルモン療法が行われる。ホルモン薬はプロゲステインが唯一20%程度の奏効率を示し、高分化癌・レセプター陽性と奏効は相関する⁴²。化学療法はDXR (60 mg/m²)が標準的薬剤であり、まず、DXR単剤とDXR/CDDP (AP)療法の比較試験 (GOG107)が行われ、AP療法が奏効率、PFSで有意に勝り、標準的とされた⁴³。次いでTXLの単剤としての高い奏効が確認されたことより、AP療法とDXR/TXL療法の比較試験 (GOG163)が行われたが、差はなかった⁴⁴。さらに、AP療法とTXL/DXR/CDDP (TAP) + G-CSF療法の比較試験が行われた⁴⁵。この結果、TAP療法の優位性が示され、GOGでは再発・進行癌に対しては、TAP + G-CSFを標準的レジメンとして、毒性の観点から、TC療法との比較試験 (GOG209)を行っており、この試験でDXRの意義が明らかになると思われる。

2. 局所・リンパ節転移例 (locoregional disease)

low-risk例を除き、術後補助療法が行われる。欧米では放射線療法 (全腹部あるいは全骨盤照射、腔断端照射)が標準的であるが、わが国では化学療法が主体である。

1) Intermediate-risk disease (Table 8)

欧米では、術後、no adjuvant therapy (NAT: 術後無

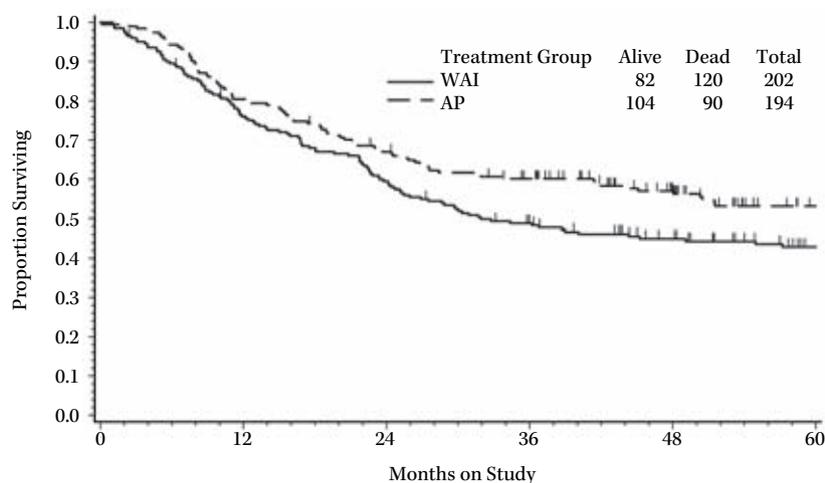


Fig. 7. GOG 122: Survival.

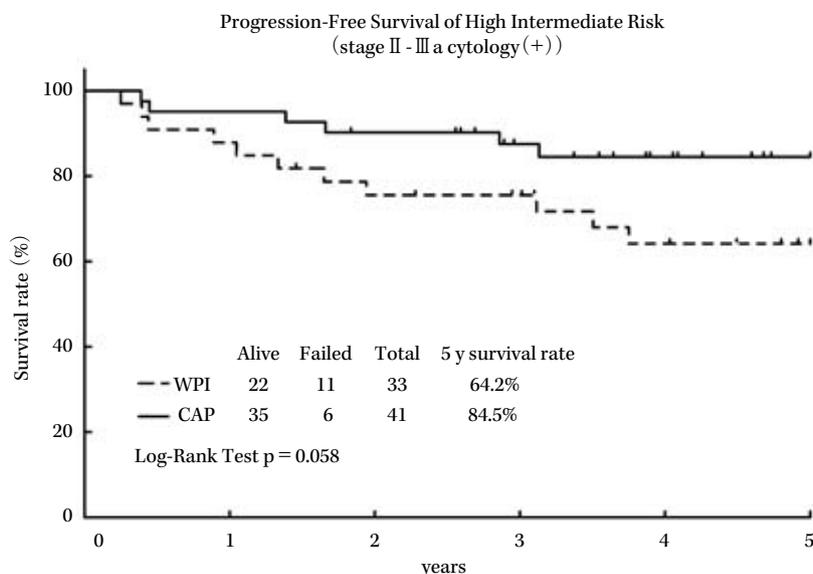


Fig. 8. JGOG 2033: Whole pelvic Irradiation vs Chemotherapy.

治療)と全骨盤照射のランダム化試験が行われたが、NATで再発率が高かったが生存の差は示されなかった(GOG, PORTEC)^{46,47)}。

2) High-risk disease (Table 8)

欧米では全腹部照射(WAR)が標準的に行われている。GOGでは、III/IV期で術後残存腫瘍径<2cm以下の症例を対象に、WARをコントロールアームとしてAP療法とのランダム化試験を行った。AP療法が血液毒性は強かったが、PFS、OSともに有意に優れ、化学療法を導入する動きで検討が進んでいる(GOG 122, Fig. 7)⁴⁸⁾。現在、同様な対象で照射後にAP療法とTAP療法の比較試験が行われている。わが国からの術後intermediate~high-risk例に対する全骨盤照射とCAP療法の比較試験(JGOG2033)では生存に関して両群間の差はな

かったが、II期・IIIA期でのsubset analysisでは有意にCAP療法が優れており、ASCOハイライトでも取り上げられたように高い評価を受けた(Fig. 8)⁴⁹⁾。

以上、子宮体癌では、化学療法が重要な治療法として認識されるに至った。

文 献

- 1) 卵巣がん治療ガイドライン2004年版(日本婦人科腫瘍学会 編), 金原出版, 東京, 2004
- 2) ICON2: randomized trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet* 352: 1571~1576, 1998
- 3) McGuire W P, Hoskins W J, Brady M F, et al: Cyclo-

- phosphamide 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
- 4) Piccart M J, Bertelsen K, James K, et al: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 92: 699~708, 2000
 - 5) Ozols R F, Bundy B N, Greer B E, 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* 21: 3194~3200, 2003
 - 6) Du Bois A, Luck H J, Meier W, et al: A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 1320~1329, 2003
 - 7) Vasey P A: Survival and long-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 202a, 2002
 - 8) Du Bois A, Combe M, Rochon J, et al: Epirubicin/paclitaxel/carboplatin (TEC) vs paclitaxel/carboplatin (TC) in first-line treatment of ovarian cancer (OC) FIGO stages IIB-IV. An AGOGINECO Intergroup phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 449 (abstr 5007), 2004
 - 9) Markman M, Liu P Y, Wilczynski S, 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* 21: 2460~2465, 2003
 - 10) Alberts D S, Liu P Y, Hannigan E V, et al: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 335: 1950~1955, 1996
 - 11) Markman M, Bundy B N, Alberts D S, et al: Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel plus intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 19: 1001~1007, 2001
 - 12) Armstrong D K, Bundy B N, Baergen R, et al: Randomized phase III study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): a Gynecologic Oncology Group trial (GOG172). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 201a (abstr 803), 2002
 - 13) Dembo A J, Davy D, Stenwig A E, et al: Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 75: 263~273, 1990
 - 14) Vergote I B, Trimbos B J, Guthrie D, et al: Results of a randomized trial in 923 patients with high-risk early ovarian cancer, comparing adjuvant chemotherapy with no further treatment following surgery. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 201a, 2001
 - 15) Kolomainen D F, A'Hern R, Gore M: Can patients with relapsed previously untreated stage I epithelial ovarian cancer (EOC) be salvaged? *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 201a, 2001
 - 16) Hacker N F, Berek J S, Lagasse L D, et al: Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 61: 413~420, 1983
 - 17) Makar A P, Baekelandt M, Trope C G, et al: The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor biology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 56: 175~178, 1995
 - 18) Van der Burg M E L, Van Lent M, et al: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 332: 629~634, 1995
 - 19) Rose P G, Nerenstone S, Brady M, et al: 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 201a, 2002
 - 20) Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al: Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer* 88: 2584~2589, 2000
 - 21) Blackledge G, Lawton F, Redman C, et al: Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: Implications for patients treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer* 59: 650~653, 1989
 - 22) Markman M, Reichman B, Hakes T, et al: Response to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: Influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* 9: 1801~1805, 1991
 - 23) Ledermann J A: Randomized trial of paclitaxel in combination with platinum chemotherapy versus platinum-based chemotherapy in the treatment of relapsed ovarian cancer (ICON/OVAR2.2). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: #1794, 2003
 - 24) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al: Gemcitabine/carboplatin (GC) vs. carboplatin (C) in platinum sensitive recurrent ovarian cancer (OVCA). Results of a Gynecologic Cancer Intergroup randomized phase III trial of the AGO OVAR, the NCIC CTG and the EORTC GCG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 449 (#5005), 2004
 - 25) Williams S, Blessing J A, Liao S Y, et al: Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 12: 701~706, 1994
 - 26) Morris M, Eifel P J, Lu J, et al: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1137~1143, 1999
 - 27) Rose P G, Bundy B N, Watkins E B, et al: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for

- locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1144~1153, 1999
- 28) Whitney C W, Sause W, Bundy B N, et al: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjuvant to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17: 1339~1348, 1999
- 29) Keys H M, Bundy B N, Stehman F B, et al: Cisplatin, Radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340: 1154~1161, 1999
- 30) Peters W A III, Liu P Y, Barrett R J II, 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* 18: 1606~1613, 2000
- 31) Green J A, Kirwan J M, Tierney J F, et al: Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 358: 781~786, 2001
- 32) Tierney J: Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomized trials. *Eur J Cancer* 39: 2470~2486, 2003
- 33) 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* 20: 179~188, 2002
- 34) Alberts D S, Kronmal R, Baker L H, et al: Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 5: 1791~1795, 1987
- 35) Omura G A, Blessing J A, Vaccarello L, et al: A randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 15: 165~171, 1997
- 36) Moore D H, Blessing J A, McQuellon R P, et al: Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22: 3113~3119, 2004
- 37) Long H J III, Bundy B N, Grendys E C Jr, et al: Randomized phase III trial of cisplatin (P) vs. cisplatin plus topotecan (T) vs. MVAC in stage IVB, recurrent or persistent carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 397, 2004
- 38) Sugiyama T, Nishida T, Kumagai S, et al: Combination therapy with irinotecan and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *British J Cancer* 81: 95~98, 1999
- 39) Sugiyama T, Yakushiji M, Noda K, et al: Phase II study of irinotecan and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced or recurrent cervical cancer. *Oncology* 58: 31~37, 2000
- 40) Umesaki N, Fujii T, Nishimura R, et al: Phase II study of irinotecan combined mitomycin-C for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix: the JGOG study. *Gynecol Oncol* 95: 127~132, 2004
- 41) Hirai Y, Hasumi K, Onose R, et al: Phase II trial of 3-h infusion of paclitaxel in patients with adenocarcinoma of endometrium: Japanese Multicenter Study Group. *Gynecol Oncol* 94: 471~476, 2004
- 42) Thigpen J T, Brady M F, Alvarez R D, et al: Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 17: 1736~1744, 1999
- 43) Thigpen J T, Brady M F, Homesley H D, et al: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22: 3902~3908, 2004
- 44) Fleming G, Brunetto V, Bentley R, et al: Randomized trial of doxorubicin (DOX) plus cisplatin (Cis) versus DOX plus paclitaxel (Tax) plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with advanced or recurrent endometrial cancer: a Report on Gynecologic Oncology Group Protocol #163. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 379a (abstr 1498), 2000
- 45) Fleming G F, Brunetto V L, Cella D, et al: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22: 2159~2166, 2004
- 46) Keys H M, Roberts J A, Brunetto V L, et al: A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 744~751, 2004
- 47) Creutzberg C L, van Putten W L J, Koper P C M, et al: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1404~1411, 2000
- 48) Randall M E, Brunetto G, Muss H, et al: Whole abdominal radiotherapy versus combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2 (abstr 3), 2003
- 49) Sagae S, Udagawa Y, Susumu N, et al: JGOG2033: Randomized phase III trial of whole pelvic radiotherapy vs cisplatin-based chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 455s [#5002], 2005

Gynecologic Cancers

Toru Sugiyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University School of Medicine,
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate, Japan

The standard chemotherapy for gynecologic malignancy consists of topoisomerase I inhibitor and anthracycline using the platinum and taxane as key drugs. The standard therapies for major gynecologic malignancies including ovarian cancer, uterine cervix cancer and uterine corpus cancer in 2005 are briefly mentioned below.

1. Ovarian cancer: The initial therapy is a surgery including a standard surgery and staging laparotomy. Additionally, cytoreductive surgery is performed for advanced cancer. The postoperative chemotherapy is performed with paclitaxel 175 mg/m²/3h + carboplatin AUC 5-6 (TC therapy). Three to six courses and six courses are performed for the stage I cancer and advanced cancer, respectively. Docetaxel and irinotecan can be also used depending on the toxicity and histological subtypes. At the time of recurrence, a regimen that is the same as or similar to the initial regimen is performed for chemosensitive tumor with a longer treatment-free interval (TFI > six months), and novel drugs which are not cross-resistant to the initial therapeutic agents are used for patients with chemoresistant tumor (TFI < six months).

2. Uterine corpus cancer: Radiation therapy is the standard for high-risk cases after the primary surgery in Europe and the U.S. Meanwhile, in Japan, chemotherapies are performed in many facilities for high-risk cases. The standard agents include cisplatin, doxorubicin and paclitaxel. The standard regimen is AP (cisplatin/doxorubicin) therapy. Recently, TAP (cisplatin/doxorubicin/paclitaxel) + G-CSF and TC (paclitaxel/carboplatin) are frequently discussed.

3. Uterine cervix cancer: Chemoradiation is the standard for the stage Ib₂ or later in Europe and the U.S. Meanwhile, in Japan, basically, a surgery is performed for up to the stage IIb, neoadjuvant chemotherapy + radical hysterectomy is performed for the stage Ib₂ to IIb with bulky mass, and chemoradiation using cisplatin is widely performed for the stage III/IV based on the evidence of Europe and the U.S.