

Ⅳ期卵巣癌の初回手術の完遂度と予後の関係

中野 仁美・末岡幸太郎・高崎ひとみ・坂井 宜裕・爲久 哲郎・岡田 真希
梶邑 匠彌・田村 功・前川 亮・竹谷 俊明・杉野 法広

山口大学医学部附属病院 産婦人科

Relationship between the completion rate of initial surgery and prognosis for patients with stage IV ovarian cancer

Hitomi Nakano · Kotaro Sueoka · Hitomi Takasaki · Takahiro Sakai · Tetsuro Tamehisa · Maki Okada
Takuya Kajimura · Isao Tamura · Ryo Maekawa · Toshiaki Taketani · Norihiro Sugino

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

進行卵巣癌は予後不良な疾患であり、肉眼的残存腫瘍が無い状態を目指した最大限の腫瘍減量術が推奨されている。しかし、腹腔外病変があるⅣ期卵巣癌において、腹腔内の腫瘍減量をどの程度にするかについては苦慮することが多い。今回我々はⅣ期卵巣癌の最適な術式を探索するべく、当院で治療した患者の治療成績を後方視的に検討した。26症例が対象となり、ⅣA期が7例、ⅣB期が19例であった。ⅣB期の遠隔病変は単一部位ものが11例（遠隔リンパ節：5例、肺：1例、肝臓：3例、胸膜播種：1例、膈：1例）、複数部位に及ぶものが8例であった。組織型は高異型度漿液性腺癌が23例であった。手術先行群は11例で、腹腔内病変の手術完遂度はcomplete surgeryが1例、optimal surgeryが3例、sub-optimal surgeryが7例であった。化学療法後に2例がinterval debulking surgery (IDS) を施行され、完遂度はcomplete surgeryとoptimal surgeryが1例ずつであった。化学療法先行群は15例であり、その奏効率は100%であった。化学療法先行群のうち、13例でIDSが施行され、手術完遂度はcomplete surgeryが2例、optimal surgeryが7例、sub-optimal surgeryが4例であった。primary debulking surgery (PDS) とIDSを合わせた手術完遂度はcomplete surgeryが4例、optimal surgeryが11例、sub-optimal surgeryが9例であった。また、化学療法先行群と手術先行群で残存腫瘍を認めた症例を合わせた初回化学療法の85%でdose-dense paclitaxel + carboplatin (TC) 療法が行われ、その奏効率は70.8%であった。初回集学的治療によって15例が病変消失に至ったが、そのうち12例が再燃・再発した。全症例におけるprogression-free survival (PFS) 中央値は17ヶ月、overall survival中央値は49ヶ月、5年生存率は33.8%であった。手術完遂度別の予後については、complete surgery/optimal surgery群とsub-optimal surgery/no surgery群のPFS中央値はそれぞれ18ヶ月と15ヶ月で両群間に有意差は認めなかった。当院の結果ではⅣ期卵巣癌において腹腔内手術の完遂度によるPFSの差は見られなかった。その理由としてはdose-dense TC療法という化学療法の有効性が大きく影響したためと考えられた。現在の分子標的薬による維持療法が必須となっている治療戦略の中で、Ⅳ期卵巣癌の手術術式を改めて検討する必要がある。

We aimed to reveal the best surgical practice for patients with stage IV ovarian cancer.

26 patients with stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer who were treated from January 2009 to December 2017 in our hospital were enrolled in this study.

Of the 11 patients treated with primary debulking surgery, complete surgery was achieved in one patient, optimal surgery in three patients, and suboptimal surgery in seven patients. Of the 15 patients treated with neoadjuvant chemotherapy, 13 patients underwent interval debulking surgery that included complete surgery in two, optimal surgery in seven, and suboptimal surgery in four patients. The response rate to the initial chemotherapy was 70.8%. The median progression-free survival (PFS) and overall survival for all patients were 17 and 49 months, respectively. There was no significant difference between the median PFS of the patients with complete surgery or optimal surgery and those with suboptimal surgery or no surgery, which were 18 and 15 months, respectively.

Our results showed that the prognosis of patients with stage IV ovarian cancer did not depend on the completion rate of debulking surgery, and we believe that this was due to the effectiveness of dose-dense paclitaxel and carboplatin chemotherapy.

キーワード：Ⅳ期卵巣癌、腫瘍減量術、dose-dense TC療法

Key words：FIGO stage IV ovarian cancer, debulking surgery, dose-dense paclitaxel and carboplatin

緒 言 成 績

進行卵巣癌は予後不良な疾患であり、本邦の5年生存率はⅢ期が53.1%、Ⅳ期が30.8%と報告されている¹⁾。卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年度版の記載によると、ⅡB期以上の卵巣癌に対しては肉眼的残存腫瘍が無い状態 (complete surgery) を目指した最大限の腫瘍減量術が推奨されている。また、進行例に対してはoptimal surgeryが困難あるいは不可能と予測される症例に対して、neo-adjuvant chemotherapy (NAC) + interval debulking surgery (IDS) が推奨されている²⁾。しかしながら、腹腔外病変が存在するⅣ期卵巣癌において、腹腔内の腫瘍減量をどの程度にするかについては苦慮することが多い。今回我々は、Ⅳ期卵巣癌の初回手術の完遂度と予後との関係を明らかにすることを目的とし、2009年1月から2017年12月までに当院で治療した患者の治療内容および治療成績について後方視的に調査した。

方 法

2009年1月から2017年12月に当院で治療を行ったⅣ期卵巣癌患者26症例を対象とし、患者情報、治療方法、治療成績を診療録より収集した。

当院でのⅣ期卵巣癌の治療方針として、primary debulking surgery (PDS) の適応は全身状態が良好で、上腹部に大きな腫瘍形成がない症例、胸水あるいは腹水が少なく細胞診を施行していない症例、遠隔病巣が大きい症例などに対し総合的に判断し決定している。またIDSの適応については、Bristow et al.のNACのサイクル数が増えるごとに予後が悪化するという報告³⁾と、近年の前向き臨床試験においてNACが3~4サイクルと規定されていることから、全体のコンセンサスが得られていると考え、NAC4サイクル後の時点でIDSが可能と判断した場合に施行し、5サイクル以降では原則IDSは行わないこととしている。リンパ節郭清はNACによって遠隔病変が制御でき、かつIDSによって腹腔内病変がoptimal以上の減量を達成出来た症例において施行した。

手術完遂度別予後の検討として、①complete surgery/optimal surgery群とsub-optimal surgery/no surgery群、②optimal surgery以上の症例におけるリンパ節郭清の有無についてprogression free survival (PFS) の群間比較をおこなった。統計解析はSPSS version20を用いて、生存率解析にはKaplan-Meier法、群間解析にはlog-rank法を使用し、有意差検定はP value<0.05とした。なお、本研究は院内IRBの承認を受けている。

本研究の対象の観察期間の中央値は36ヶ月であった。表1にその背景を示す。遠隔病変が胸水のみⅣA期が7例(27%)、ⅣB期が19例(73%)であった。ⅣB期における遠隔病変は単一部位に認めるものが11例(遠隔リンパ節:5例、肺:1例、肝臓:3例、胸膜播種:1例、臍:1例)であり、複数部位に及ぶものが8例であった。組織型は高異型度漿液性腺癌が23例(88%)であった。

手術術式については、PDS、IDSを合わせた初回治療時に基本術式(腹式単純子宮全摘+両側副属器切除+大網切除)のみ施行した症例が10例、基本術式に至らなかった症例が6例、基本術式に加えてリンパ節郭清や腸管切除を追加した症例が5例、基本術式に至らなかったが腸管切除や臍切除等の腫瘍減量術を追加した症例が3例、手術未施行例が2例であった。化学療法については初回治療レジメンとして22例(85%)でdose-dense paclitaxel+carboplatin (TC) 療法を施行した。初回治療のサイクル数の中央値は9サイクルであった(表2)。

図1に治療経過のフローチャートと手術完遂度および化学療法の効果を示す。手術先行群は11例、化学療法先行群は15例であった。手術先行群の腹腔内病変における手術完遂度はcomplete surgeryが1例、optimal surgeryが3例、sub-optimal surgeryが7例であった。sub-optimal surgery症例は化学療法により3例が

表1 患者背景

		N=26
年齢 (中央値)		68 [範囲:45~88]
stage	ⅣA	7
	ⅣB	19
遠隔病変の部位	単一部位	11
	遠隔リンパ節	5
	肺	1
	肝臓	3
	胸膜播種	1
	臍	1
	複数部位	8
原発	卵巣	17
	卵管	1
	腹膜	8
組織型	high grade serous carcinoma	23
	mucinous carcinoma	2
	adenocarcinoma	1
PS	0	12
	1	8
	2	3
	3	3
血栓の有無	あり	8
	なし	18

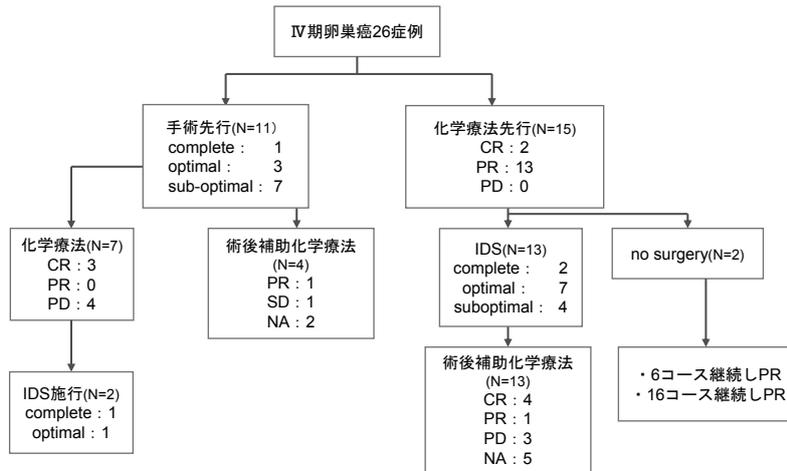
complete response (CR), 4例がprogressive disease (PD) となり, そのうち2例がIDSに至り, 手術完遂度はcomplete surgeryが1例, optimal surgeryが1例であった。化学療法先行群はCRが2例, partial response (PR) が13例で奏効率100%であり, 13例がIDSに至っ

た。残りの2例はPRとなったが腫瘍縮小率が低く, IDSは施行できないと判断し1例は16サイクルまで継続, もう1例は間質性肺炎のため6サイクルまで継続し中断した。化学療法先行群の手術完遂度はcomplete surgeryが2例, optimal surgeryが7例, sub-optimal surgeryが4

表2 手術と化学療法の詳細

surgery			chemo therapy		
手術術式	基本術式	10	初回治療レジメン	dose-dense TC	22
	基本術式以上	5		tri-weekly TC	3
	基本術式以下	6		weekly PTX +weekly CBDCA	1
	その他	3	初回治療サイクル数 中央値 [範囲]		9 [2-16]
IDS時の系統的リンパ節 郭清の有無	有り	5	bevacizumabの有無	有り	2
	無し	10		無し	20

基本術式：腹式単純子宮全摘+両側付属器切除+大網切除
 その他：基本術式未達成かつ腸管切除、膵切除等の腫瘍減量術を施行



IDS=interval debulking surgery CR=complete response PR=partial response
 SD=stable disease PD=progressive disease NA=not available

図1 治療経過のフローチャートと手術完遂度および化学療法の効果

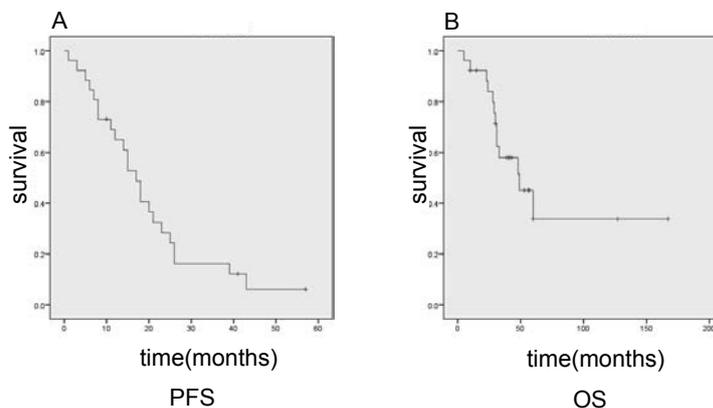


図2 (A) 全症例におけるPFS (B) 全症例におけるOS

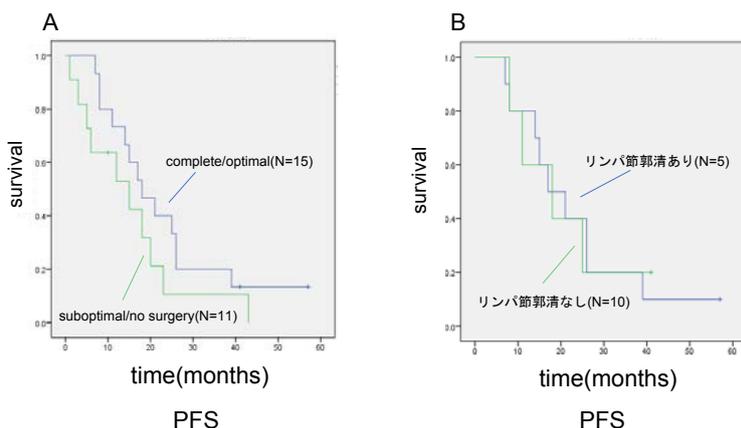


図3 (A) 手術完遂度別のPFS (complete surgery/optimal surgery vs sub-optimal surgery/no surgery)
(B) リンパ節郭清有無別のPFS

例であった。PDSおよびIDSを合わせた初回治療時の手術完遂度はcomplete surgeryが4例, optimal surgeryが11例, sub-optimal surgeryが9例, no surgeryが2例であった。化学療法先行群と手術先行群で残存腫瘍を認めた症例を合わせた初回化学療法の奏効率は70.8%であった。初回集学的治療により15例(58%)が病変消失に至ったが, その後12例で再燃・再発を認めた。

図2に全症例におけるPFSとoverall survival (OS)のKaplan-Meier曲線を示す。全症例におけるPFS中央値は17ヶ月, OS中央値は49ヶ月, 5年生存率は33.8%であった。手術完遂度別の予後については, complete surgery/optimal surgery群とsub-optimal surgery/no surgery群でのPFS中央値はそれぞれ18ヶ月と15ヶ月で両群間に有意差は認めなかった(図3A)。また, IDSにおいてoptimal surgery以上となった症例におけるリンパ節郭清有無別のPFS中央値(18ヶ月, 17ヶ月)にも有意差は認めなかった(図3B)。

考 案

本研究は単一施設における極めて少数例の後方視的研究の結果ではあるが, 初回治療時の手術完遂度別のPFSやリンパ節郭清の有無別のPFSに有意差は認めなかった。

一般にⅢ～Ⅳ期の進行卵巣癌における腫瘍減量術の報告では, 最大残存腫瘍径と予後は相関するとされており⁴⁾, 腸管や横隔膜および脾臓への浸潤・転移を認めた場合には積極的な切除・再建術を含め⁵⁾, 腹腔内病変に対する最大限の腫瘍減量術を行うことが推奨されている。

しかしながら, 腹腔外病変が存在するⅣ期卵巣癌において, 腹腔内の腫瘍減量術をどの程度施行するべきかについて, 実臨床では苦慮することが多い。Ⅳ期卵巣癌に限った腫瘍減量術に関する報告では, Winter et al. は欧米のランダム化比較試験の後方視的検討にて, PDS

によって腹腔内残存腫瘍を肉眼的に認めない群のOS, PFSは0.1cm以上の残存腫瘍を認める群に比べて有意に延長したと報告しており⁶⁾, Ataseven et al., Sørensen et al. およびDabi et al.も, Ⅳ期卵巣癌患者で残存腫瘍なしが達成された群のOSは, 残存病変0.1-1cm群および1cm以上群のOSと比較してそれぞれ有意に延長したと報告しており^{7), 8), 9)}, Ⅳ期卵巣癌においても, complete surgeryを達成することが望まれる。その一方で, Ⅳ期卵巣癌において残存腫瘍ゼロ以外の場合, つまり残存腫瘍が0.1cmでも残る場合の予後改善効果については意見が分かれている。Ataseven et al. およびSørensen et al. は残存腫瘍が1cm以下であれば残存腫瘍ゼロのOSには劣るものの, OS改善のためにoptimal surgeryを行うメリットがあると報告している^{7), 8)}。一方で, Winter et al. は残存腫瘍が0.1-5cm未満の範囲であれば残存腫瘍サイズによる予後の差はないが, 5cm以上になると予後の増悪を認めると報告しており⁶⁾, Wimberger et al. は, 0.1-1cmの残存腫瘍を有する患者と1cmを超える残存腫瘍を有する患者は同様の予後であったと報告している¹⁰⁾。さらに, 本邦での多施設共同研究においては, Akahira et al. がⅣ期卵巣癌に対する腫瘍減量術に関して, 腹腔内病変のみならず腹腔外病変も含めた残存腫瘍径が2cm以下となれば予後が改善したと報告しており¹¹⁾, 腹腔外病変の制御の必要性を述べている。加えて, 進行卵巣癌の拡大手術において周術期死亡率が高いという報告¹²⁾や, Ⅳ期卵巣癌症例において, PDSの方がIDSより手術の複雑さが有意に高度でありかつ, 術後合併症の頻度も多い傾向にあったという報告⁹⁾があり, 高度な侵襲を伴う最大限の腫瘍減量術において, 手術完遂度をどこまで高めるべきかについては明確になっていない。

また, 進行卵巣癌におけるリンパ節郭清の治療的意義については, LION試験において示された通り¹³⁾, 当院での結果もリンパ節郭清群と非郭清群のPFS中央値に有

意差はなく、IV期卵巣癌においても系統的リンパ節郭清の治療的意義はないと考える。

その中で、本研究と近年のPDS vs NAC+IDSの前向き臨床試験を比較すると、本研究でのcomplete達成率は16.7%と低いにも関わらずPFS中央値は17ヶ月であり、諸家の報告(10.7–16.4ヶ月)^{14), 15), 16)}と比較して同等かやや良好な成績であった。その理由として、初回化学療法による病変制御が有効であった可能性が考えられる。当院では初回化学療法には基本的にdose-dense TC療法を第一選択としている。卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年度版の記載では、dose-dense TC療法はbevacizumabの追加と並んで化学療法レジメンのオプションとして位置づけられている。本邦ではJGOG3016試験で、II～IV期の卵巣癌を対象としたdose-dense TC療法の有効性が検証されており、PFS、OSともに、conventional TC療法群よりもdose-dense TC療法群で有意に延長したと報告されている^{17), 18)}。

一方で、IC～IV期卵巣癌を対象としてconventional TC療法、dose-dense TC療法、weekly TC療法の3群を検討したICON8試験においては、3群間のPFS中央値に有意差はなく¹⁹⁾、またbevacizumabの併用を任意とした上でのconventional TC療法とdose-dense TC療法の治療成績を比較検討したGOG262においても両群のPFS中央値に有意差はないと報告されている²⁰⁾。dose-dense TC療法の有益性については再現されていないが、これら3試験の結果の乖離については、人種間におけるパクリタキセルの有効性や薬物動態の差によるものと説明されている²¹⁾。また、dose-dense TC療法はGOG262のサブグループ解析において、bevacizumabを使用していない患者においてconventional TC療法よりもPFS中央値が有意に改善し、conventional TC + bevacizumab療法と同等の治療成績を有することが報告されており²⁰⁾、少なくとも本邦においてはdose-dense TC療法が有効なレジメンであると考えて当院では第一選択としている。実際、JGOG3016試験における奏効率はconventional TC療法で53.3%、dose-dense TC療法で55.8%と報告されているが¹⁷⁾、本研究における初回化学療法の奏効率は70.8%と高く、このことが本研究でのIV期卵巣癌の治療成績向上に寄与していると考えている。

今回の検討では確定的なことは述べられないが、IV期卵巣癌において腹腔内手術の完遂度によるPFSの差はないという結果であり、その理由としてはdose-dense TC療法という化学療法の効果が大きく影響したためと考えている。近年は進行卵巣癌に対して、維持療法としてベバシズマブの他に、PARP阻害薬であるオラパリブ、ニラパリブの有効性も報告されており、化学療法の重要性は増してきている。現在の分子標的薬による維持療法が

必須となっている治療戦略の中で、IV期卵巣癌の手術術式を改めて検討する必要があると考える。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会. 第62回治療年報. 日産婦会誌 2021; 73: 717-795.
- 2) 日本婦人科腫瘍学会. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年版. 東京: 金原出版, 2020.
- 3) Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1070-1076.
- 4) Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-1259.
- 5) Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Poyner EA, Aghajanian C, Jarnagin WR, DeMatteo RP, D'Angelica MI, Barakat RR, Chi DS. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1083-1090.
- 6) Winter WE, Maxwell L, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, Rubin SC, Muggia F, McGuire WP. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 83-89.
- 7) Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, Bois AD. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 215-220.
- 8) Sørensen S, Schnack TH, Høgdall C. Impact of residual disease on overall survival in women with Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIIB-IIIC vs stage IV epithelial ovarian cancer after primary surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 34-43.
- 9) Dabi Y, Huchon C, Ouldamer L, Bendifallah S, Collient P, Bricou A, Darai E, Ballester M, Lavoue V, Haddad B, Touboul C. Patients with stage IV epithelial ovarian cancer: understanding the determinants of survival. *J Transl Med* 2020; 18: 134-142.
- 10) Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimming

- R, Schmalfeldt B, Burges A, Harter P, Pfisterer J, Bois AD. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1642-1648.
- 11) Akahira J, Yoshikawa H, Shimizu Y, Tsunematsu R, Hirakawa T, Kuramoto H, Shiromizu K, Kuzuya K, Kamura T, Kikuchi Y, Kodama S, Yamamoto K, Sato S. Prognostic factors of stage iv epithelial ovarian cancer: A multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 398-403.
 - 12) Gerestein C, Damhuis RAM, Burger CW, Kooi GS. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 523-527.
 - 13) Harter P, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimming R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburg A, Hillemanns P, Giorda G, Leffern IV, Schade-Brittinger C, Wagner U, Bois AD. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 2019; 380: 822-832.
 - 14) Vergot I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RHM, Burg MEL, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GCE, Pecorelli S, Reed NS. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953.
 - 15) Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249-257.
 - 16) Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Mizutani T, Takehara K, Okamoto A, Ushijima K, Kobayashi H, Kawana K, Yokota H, Takano M, Kanao H, Watanabe Y, Yamamoto K, Yaegashi N, Kamura T, Yoshikawa H. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer* 2020; 130: 114-125.
 - 17) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jodo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331-1338.
 - 18) Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Mishimae H, Kimura E, Aoki D, Jodo T, Kodama S, Terauchi F, Sugiyama T, Ochiai K. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1020-1026.
 - 19) Clamp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim JW, O'Donnell DM, Hook J, Coyle C, Blagden S, Brenton JD, Naik R, Perren T, Sundae S, Cook AD, Gopalakrishnan GS, Gabra H, Lord R, Dark G, Earl HM, Hall M, Banerjee S, Glasspool RM, Jones R, Williams S, Swart AM, Stenning S, Parmar M, Koplán R, Ledermann JA. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 2084-2095.
 - 20) Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, DiSilvestro PA, Rubin SC, Martin LP, Davidson SA, Huh WK, O'Malley DM, Boente MP, Michael H, Monk BJ. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 374: 738-748.
 - 21) Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M, Teramukai S, Ohe Y, Kubota K, Williamson SK, Gautschi O, Lenz HJ, MxLeod HL, Lara Jr PN, Coltman Jr CA, Fukuoka M, Saijo N, Fukushima M, Mack PC. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A model for assessing population-related pharmacogenomics. *J*

Clin Oncol 2009; 27: 3540-3546.

【連絡先】

中野 仁美

山口大学医学部附属病院産婦人科

〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1

電話：0836-22-2288 FAX：0836-22-2287

E-mail：htsunaga@yamaguchi-u.ac.jp