

進行卵巣癌に対する周期的 Cisplatin, Adriamycin, Cyclophosphamide 併用化学療法 (cyclic PAC 療法) の検討

浜松医科大学産科婦人科学教室

小林 浩 早田 隆 寺尾 俊彦 川島 吉良

The Study of Cyclic Maintenance Chemotherapy with Cisplatin, Adriamycin, and Cyclophosphamide (Cyclic PAC Chemotherapy) in Patients with Advanced Ovarian Cancer

Hiroshi KOBAYASHI, Takashi HAYATA, Toshihiko TERAO
and Yoshiro KAWASHIMA

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu*

概要 進行卵巣癌に対して寛解導入化学療法として Cisplatin (CDDP), Adriamycin (ADM), Cyclophosphamide (CPM) 三剤併用化学療法を施行した症例 (以下 induction PAC 療法群と略す) と, 寛解導入化学療法のみならず外来維持化学療法でも周期的に PAC 療法を施行した症例 (以下 cyclic PAC 療法群と略す) の有効性を生存曲線により比較検討した。

検討したのはⅢ期以上の進行卵巣癌症例であり, induction PAC 療法群の68例と cyclic PAC 療法群の17例である。両者の背景因子として患者初診時年齢, 臨床進行期 (Ⅲ期, Ⅳ期), 手術術式, 組織型, 寛解導入化学療法としての PAC 療法の施行回数, 奏効率, 手術および寛解導入化学療法後の残存腫瘍の部位, CA 125低下率を比較したが, いずれも χ^2 検定で有意差を認めなかった。一方, 抗癌剤の平均総使用量は前者が CDDP 360mg, ADM 235mg, CPM 2,246mg, 後者は CDDP 592mg, ADM 490mg, CPM 4,642mg であり後者が前者の約2倍の使用量であった。

Kaplan-Meier 法による生存期間は induction PAC 療法群の1, 2, 3および5年生存率はそれぞれ, 88.2, 50.0, 28.0および8.8%であり平均生存期間は23カ月であった。また, cyclic PAC 療法群は2年生存率94.1%と両者に有意差を認めた ($p < 0.01$)。

外来維持療法中の cyclic PAC 療法に関しては自覚的副作用である消化器症状および他覚的副作用である腎毒性をほぼ抑制することができ, 2日間の入院で実施することが可能な regimen であり, 患者の quality of life を損なわない治療法であることが実証された。

Synopsis The efficacy of two methods of chemotherapy in the treatment of patients with advanced ovarian cancer was compared on the basis of survival curves; one consisted of remission induction therapy alone with a combination of cisplatin (CDDP), adriamycin (ADM) and cyclophosphamide (CPM) (induction PAC therapy), and the other consisted of induction PAC therapy and additional maintenance therapy with cyclic PAC (cyclic PAC therapy).

The subjects of the study were patients with advanced ovarian cancer in stages III and IV. Sixty-eight patients received induction PAC therapy alone and seventeen patients received both induction and cyclic PAC therapy. Demographic factors such as age at initial presentation, the stage of cancer (III or IV), surgical procedure, histological classification, number of courses of induction PAC, response rate, site of residual tumor after surgery and induction PAC therapy, and reduction rate of CA125 were compared in the two groups. When analyzed by the χ^2 test, none of these factors was significantly different in the two groups.

Patients in the induction PAC therapy group received a median total dosage of CDDP 360mg, ADM 235mg, and CPM 2,246mg. Patients in the cyclic PAC therapy group received CDDP 592mg, ADM 490mg, and CPM 4,642mg. Thus, the dosage of anticancer agents administered to the latter group was about twice as great as that administered to the former group.

According to the Kaplan-Meier method, survival rates for the induction PAC therapy group were 88.2% for one year, 50.0% for two years, 28.0% for three years, and 8.8% for five years. The median survival period was 23 months. The two-year survival for the cyclic PAC therapy group was 94.1%, significantly higher than that for the induction PAC therapy group ($p < 0.01$).

Cyclic PAC therapy in the regimen used in the present study proved to be almost nontoxic and caused almost no subjective adverse effect such as gastrointestinal symptoms or objective adverse effects such as nephrotoxicity during additional maintenance therapy. Furthermore, it takes only two days of hospitalization to perform this therapy. Thus, cyclic PAC therapy can be performed without impairing the quality of the patient's life.

Key words: Cisplatin · Adriamycin · Cyclophosphamide · Cyclic maintenance chemotherapy · Advanced ovarian cancer

緒 言

卵巣癌の寛解導入化学療法剤としての Cisplatin (CDDP), Adriamycin (ADM), および Cyclophosphamide (CPM) の三剤併用化学療法 (以下 PAC 療法と略す) の出現以来, 初発癌では約67%と高い奏効率が得られたため, 長期延命効果も期待された。しかし, その期待に反し3年以上の生存率の検討では, 従来の化学療法との間に顕著な差を見出しにくい結果に終わってしまった。これは初回治療時の PAC 療法に奏効した症例でも約2年後に再発, 死亡する症例が多いのがその原因と考えられた²⁾。そこで key drug である

CDDP を増量し dose intensity を高める工夫を行ったが, dose intensity と奏効率は相関したが, 生存期間とは必ずしも相関しなかつた²⁾。

そこで, PAC 療法を寛解導入化学療法時のみならず外来維持化学療法として周期的に行つた場合の本 regimen の延命効果に及ぼす影響を比較した。

対象および方法

Induction PAC 療法群の68例と cyclic PAC 療法群17例の背景因子の検討 (表1)

今回解析した症例はIII期, IV期の進行卵巣癌で, 昭和57年1月より昭和61年12月までに浜松医科大

表1 Induction PAC 療法と cyclic PAC 療法の背景因子の比較

| | Induction PAC 療法 (n=68) | Cyclic PAC 療法 (n=17) |
|----------------------------|---|---|
| 年齢分布 | 31~72(51.9) | 36~75(50.8) |
| 臨床進行期 | III期(61), IV期(7) | III期(14), IV期(3) |
| 手術術式 | 完(16), 不(29), 不 \geq 2(20), 試(3) | 完(3), 不(9), 不 \geq 2(3), 試(2) |
| 組織型 | S(26), M(23), E(13), C(6) | S(7), M(6), E(3), C(1) |
| 寛解導入化学療法腎障害の PAC 療法施行回数 | 3.7 | 3.9 |
| 奏効率 | 19/28(67.9%) | 5/8(62.5%) |
| 残存腫瘍の部位* | 後腹膜リンパ節 19例 肝転移 3例 骨盤腔内 16例 大網 5例 腹水貯留 10例 CA 125上昇** 4例 | 後腹膜リンパ節 3例 骨盤腔内 2例 腹水貯留 2例 CA 125上昇** 3例 |
| CA 125低下率 | 7.2 | 8.1 |
| 抗癌剤の平均総使用量 | CDDP 360mg ADM 235mg CPM 2,246mg | CDDP 592mg ADM 490mg CPM 4,642mg |

略字は本文を参照してください。

*: 残存腫瘍の部位は症例によつて重複を認める。

** : 画像診断では腫瘍を指摘できないが CA 125のみ35U/ml 以上を呈した症例。

学付属病院で入院し、開腹手術を施行して組織型を確認した症例と昭和60年9月より静岡県下で実施している「卵巣がん検診」³⁾⁴⁾に登録された症例の合計85症例について行つた。対象としたのはIII期以上の卵巣癌症例で手術および寛解導入化学療法後に、①画像診断および腫瘍マーカーが陰性化した症例、②画像診断または腫瘍マーカーにより残存腫瘍(測定可能病変を有した場合は、小山・斉藤班による効果判定基準でPDを除いた症例、すなわち、PRあるいはNCの症例)が疑われたが、second surgeryあるいはsecond line chemotherapyを行わなかつた症例であり、①と②の両者につき検討した。その内訳は、寛解導入化学療法後に維持化学療法として周期的にPAC療法を2年間続けた症例が17例(cyclic PAC療法群と略す)である。また、その対照としては、寛解導入化学療法でPAC療法を施行し維持化学療法としては経口抗癌剤の内服かあるいは抗癌剤を使用せず経過観察を行つた症例が68例(induction PAC療法群と略す)であつた。

実施方法は、原則として再発の危険の高い2年間は2カ月ごとにPAC療法を行うことにした。

両者の背景因子として初診時年齢、臨床進行期(III期、IV期)、手術術式(肉眼的完全摘出(以下『完』と略す)、不完全手術であるが腫瘍の残存最大径が2cm未満(以下『不』と略す)、不完全手術であり腫瘍の残存最大径が2cm以上(以下『 ≥ 2 』と略す)、試験開腹(以下『試』と略す)の4群に分類した)、組織型(漿液性嚢胞腺癌(以下『S』と略す)、ムチン性嚢胞腺癌(以下『M』と略す)、類内膜癌(以下『E』と略す)、類中腎癌(以下『C』と略す))、寛解導入化学療法としてのPAC療法施行回数、小山・斉藤班の判定に基づく奏効率、手術および寛解導入化学療法後の残存腫瘍の部位、CA125低下率(治療前血清CA125値/治療後1カ月時の血清CA125値)、抗癌剤総使用量を比較検討し、その結果を表1に示した。

患者の初診時年齢は前者が31から72歳に分布し、平均51.9歳であり、後者は36から75歳に分布し、平均50.8歳であつた。前者の臨床進行期はIII期が61例、IV期が7例であり、後者はIII期が14例、

IV期が3例であつた。前者の手術術式は完が16例、不 ≥ 2 が29例、不 ≥ 2 が20例、試が3例であり、後者はそれぞれ、3、9、3、2例であつた。前者の組織型はSが26例、Mが23例、Eが13例、Cが6例であり、後者はそれぞれ、7、6、3、1例であつた。寛解導入化学療法としてのPAC療法施行回数の平均は前者が3.7回、後者が3.9回であつた。前者の奏効率は評価可能症例28例中19例(CR 6例、PR 13例)、67.9%であり、後者は評価可能症例8例中5例(CR 2例、PR 3例)、62.5%の奏効率であつた。手術および寛解導入化学療法後に画像診断や腫瘍マーカーの測定を行い、残存腫瘍が疑われた症例は、前者では後腹膜リンパ節転移が19例、肝転移が3例、骨盤腔内が16例、大網が5例、腹水貯留が10例、画像診断では残存腫瘍が確認されなかつたが、血清CA125値が35U/ml以上を呈した症例が4例であつた。すなわち、手術および寛解導入化学療法後に画像診断で残存腫瘍が確認されたのは22例で、残存腫瘍が確認されなかつたのは46例であつた。後者の残存病変は後腹膜リンパ節に3例、骨盤腔内に2例、腹水貯留が2例、その他の3例は血清CA125値のみ35U/ml以上を呈しているが、画像診断で明らかな腫瘍の再発は確認できていない。すなわち、手術および寛解導入化学療法後に画像診断で残存腫瘍が確認されたのは6例で、残存腫瘍が確認されなかつたのは11例であつた。両群の85症例のうち画像診断で残存腫瘍を認めたのは、前者22例、後者6例の28例で、全体では32.9%(28/85)に寛解導入化学療法後も残存腫瘍を認めている。すなわち、進行癌の約1/3の症例では治療後も残存腫瘍を認めており、second surgeryやsecond line chemotherapyを施行すべきであるが、患者のPSや社会的要因により全例は完遂できていない。このような症例に対してもcyclic PAC療法が生存期間の延長に有効かどうか検討するために今回の解析に加えてある。Cyclic PAC療法群は全例、経口抗癌剤の内服を行っていないが、induction PAC療法を行つた68例の内訳をみると、経口抗癌剤として5-FUを使用した症例が17例、UFTを内服した症例が9例で、その他の42例は経過観察を行つた。

表2 Cyclic PAC療法の regimen

| |
|---|
| ①=ポタコールR 500ml+ラジックス 1/2A |
| ②=生食 100ml+ミラクリッド 10万単位 |
| ③=生食 200ml+10%NaCl 100ml+CDDP 50mg/body |
| ④=マニトンS 300ml |
| ⑤=5%ブドウ糖 250ml+ADM 50mg/body+CPM 500mg/body |
| ⑥=ポタコールR 500ml+ミラクリッド 20万単位 |
| ⑦=ポタコールR 500ml+ミラクリッド 20万単位+ラジックス1A |
| ⑧=生食 100ml+プリンペラン 5A+オルガドロン 5mg+クロロトリメトン 10mg |

- ・点滴の順番 ①→②→⑧→③→④→⑧→⑤→⑥→⑧→⑦→①→⑧
- ・朝9:00から点滴を開始して250から500ml/hのスピードで点滴してください。
- ・痙攣、筋の硬直等の錐体外路症状が出現したら、抗ヒスタミン剤（例えばクロロトリメトン10mg）を適時静注してください。
- ・悪心、嘔吐等の消化器症状が強ければ、翌日⑧を点滴してください。
- ・腎機能は可能なら治療後1, 2, 3, 7, 14, 21日目にチェックしてください。
- ・治療当日の尿量が3,500ml/day以下になりそうな時はラジックスを使用してください。
- ・Induction PAC療法として使用する時は、cisplatin 50mg/m², adriamycin 50mg/m², cyclophosphamide 500mg/m²として点滴してください。

Cyclic PAC療法を行った17例中、癌の再発が1例、再燃が2例で合計3例認められ、これに対し放射線療法を併用したのが1例、second surgeryを行ったが不完全摘出に終わったのが1例であり、他の1例は積極的な治療を行わなかった。Induction PAC療法を行った68例中、癌の再発が5例、再燃が8例の合計13例であった。放射線療法を併用したのが5例、second surgeryを行ったのが3例（いずれも不完全摘出であり、腹腔内CDDP 100mg注入した）、CDDPを増量してPAC療法を行ったのが3例、残りの4例は患者のPSが不良のため積極的な治療は行わなかった。

ところで、腫瘍マーカーCA125の低下率は前者7.2、後者8.1であった。結局、上述したいずれの背景因子も χ^2 検定で有意差を認めなかった。

使用した抗癌剤の種類は、両群とも寛解導入化学療法としてCDDP 50mg/m²、ADM 50mg/m²とCPM 500mg/m²を3週間隔に投与し、維持化学療法としてのcyclic PAC療法群ではCDDP 50mg/body、ADM 50mg/bodyとCPM 500mg/bodyを使用し、原則として2日の短期入院で化学療法を行った。詳細は表2に示すごとくである。Induction PAC療法群でのCDDP、ADM、CPMの平均使用量はそれぞれ360mg、235mg、2,246mgであり、cyclic PAC療法群での使用量はそれぞ

れ、592mg、490mg、4,642mgであり後者が前者の約2倍の使用量であった。結局、実際のcyclic PAC療法群の平均施行回数数は2年間に5.1回で平均4.7か月ごとに施行したことになる。

生存期間はKaplan-Meier¹¹⁾法により算出しCox-Mantel, generalized Wilcoxon testにより有意差検定を行った。患者の背景因子の検討は χ^2 検定、t検定を用いた。

結 果

Induction PACとcyclic PACの生存期間の比較

Kaplan-Meier法による生存期間を図1に示した。Induction PAC療法群の1, 2, 3および5年生存率はそれぞれ、88.2, 50.0, 28.0および8.8%

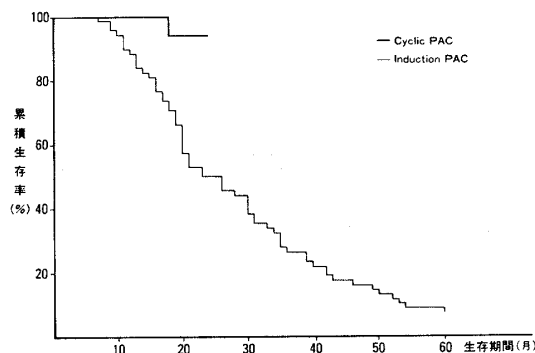


図1 Cyclic PACとinduction PACにおける累積生存率の比較

であり平均生存期間は23カ月であつた。また、cyclic PAC療法群では2年生存率のみの検討であるが、2年生存率94.1%と両者に有意差を認め($p < 0.01$)、生存期間の延長をもたらした。

考 察

卵巣癌治療におけるCDDPの有用性はすでに確立されているが、そのほとんどが寛解導入化学療法(induction PAC療法群)で使用されるだけであり、維持療法的手段として周期的にPAC療法を施行する(cyclic PAC療法群)ことは少ない。現在のわれわれの卵巣癌患者の治療方針は術後induction PAC療法を約4回施行し(今回の検討でもPAC療法の平均施行回数は前者3.7回、後者3.9回である)、原則として各腫瘍マーカーおよび画像診断が陰性になつた時点で退院させ、外来維持療法に移り、経口抗癌剤や免疫製剤を併用することが多い。その後、腫瘍マーカーと画像診断によりモニターしながら経過観察し、腫瘍マーカーが漸増し、cut off値以上を呈する場合や画像診断で腫瘍の再発、再燃が確認された場合に再度入院させPAC療法を行つている。しかし、再発治療時の奏効率は初回治療時より極めて不良であり、再度寛解させることは非常に困難となるため、他のregimenに変更せざるを得ない⁵⁾が、われわれの以前の解析では進行卵巣癌であれば約2年で再発、再燃する場合が多かつた。今回のinduction PAC療法群の生存曲線をみても、生存期間が18から24カ月の間で急激に下降しており、進行癌ではこの間の治療は是非必要であると思われた。

そこで、手術および寛解導入化学療法後に画像診断や腫瘍マーカーが陰性になつたIII期以上の症例や、手術後残存腫瘍が存在したがPAC療法による寛解導入化学療法後に効果判定でNC以上が得られたIII期以上の症例について外来維持療法としてcyclic PAC療法を行うことにした。本来、これらの症例の中には寛解導入化学療法後も残存腫瘍が存在するためsecond surgeryやsecond line chemotherapyを行うべき症例も含まれている。しかし、一般的にこれらの症例はPSが不良でsecond line chemotherapyも完遂できない症例が多く、社会的要因も加わり、維持化学療法とし

て経口抗癌剤を使用する機会が多い。今回はこのような症例にもcyclic PAC療法が有効かどうか検討するため、寛解導入化学療法後に測定可能病変を有しない症例に限らず測定可能病変を有する症例も本解析に加えた。これらの進行卵巣癌症例について維持化学療法としてcyclic PAC療法を併用した症例がinduction PAC療法のみで周期的維持化学療法を行わなかつた症例と比較して延命効果があるかどうかを生存期間により検討した。

Cyclic PAC療法施行症例はIII期、IV期の進行癌17例のみであり追跡期間もまだ短いため2年生存率での比較を行つたが、induction PAC療法のみ症例にくらべて有意に予後が改善されており、2年生存率94.1%と良好な成績が得られた。これはcyclic PAC療法の各抗癌剤使用量がinduction PAC療法の約2倍であることと関係している可能性がある。

Cyclic PAC療法を行つている症例でも約1/3は残存腫瘍が存在しているが、NCを維持できている症例も多い。したがって、cyclic PAC療法は腫瘍を治癒に導く治療法ではなく、再発を防止したり、生存期間を延長させるために必要な治療法と考へているが今後の検討を要する。

Levin et al.¹²⁾はCDDPのdose intensityとの関係を分析した結果、CDDPのdose intensityは臨床的効果と生存期間中央値に著しく相関し、生存率も奏効率に相関したと報告している。しかし、必ずしも寛解導入化学療法における高い奏効率がそのまま生存率に反映するとは限らず、ADMとCDDPの併用化学療法とCPM, Hexamethylmelamine(HMM), 5-FUによる併用化学療法のsequential combination chemotherapyを行つたGriffin et al.⁹⁾の成績でも、奏効率は94%(うちCRは62%)であるのに対し、4年生存率は26%と他のCDDPを含む化学療法と同様な成績にとどまつた。

手術療法で可及的腫瘍摘除を行い、その後induction PAC療法を行つても約2年で再発するという事実は、寛解導入化学療法後、腫瘍マーカーが陰性化し、画像診断で腫瘍の残存が確認されな

くても顕微鏡的な残存腫瘍は必ず存在すると思われる。現在まではこの顕微鏡的残存腫瘍に対して経口抗癌剤内服による維持療法を主に行ってきたが、われわれは維持療法を寛解導入化学療法と同一の観点から考察し、血液腫瘍における強化療法のような概念を導入した。すなわち key drug である CDDP を含んだ regimen である PAC 療法を寛解導入化学療法時のみならず維持療法としても周期的に治療を行う方法で実施してきた。

Cyclic PAC 療法を確実に行うためには化学療法に伴う副作用を軽減させる regimen が必要であり、患者の quality of life 向上のためには短期入院による維持療法を行わなければならない。われわれの行っている cyclic PAC 療法は表 2 に示すように 2 日入院で全過程が終了し自覚的副作用である消化器症状および他覚的副作用である腎毒性をほぼ抑制することができる regimen である¹⁾。消化器症状対策としてプリンペラン、ステロイド、抗ヒスタミン剤を使用し、腎毒性抑制のためには最近、ウリナスタチン(商品名:ミラクリッド[®], 持田製薬)を使用している。

Miller¹³⁾, Goodman⁹⁾, Brock et al.⁷⁾もわれわれと同様に外来にて CDDP を安全に投与でき、かつ認容できると結論づけている。

原則的には 2 カ月ごとの周期で cyclic PAC 療法を行う予定であつたが、詳細に検討すると、残存腫瘍の存在する 6 例は 2 年間に合計 41 回の PAC 療法を行つたので、平均施行回数は 6.8 回で 3.5 カ月ごとに実施したことになる。一方、残存腫瘍の確認できない 11 例は合計 46 回の PAC 療法を行い平均施行回数は 4.2 回で 5.7 カ月ごとに実施したことになり、残存腫瘍が確認された症例ほど当然頻回に PAC 療法を行つていた。今回 cyclic PAC 療法を行つた 17 例全例の平均施行回数は 5.1 回であり約 4.7 カ月ごとに癌化学療法を施行していることになる。患者側の社会的背景や医療側の倫理感により原則通り 2 カ月ごとに完遂できない症例も存在したが、それでも 2 年生存率は明らかに良好な成績が得られた。さらに、患者の quality of life を損なわないで周期的に化学療法を行うことができる本治療法は非常に有効な手段であると

思われる。

Cyclic PAC 療法を何カ月ごとに行うべきか、あるいは CDDP, ADM, CPM の三剤を使用する必要があるのかどうかは今後の問題である。

なぜなら、CDDP・CPM と CDDP・ADM・CPM の多剤併用化学療法における生存率を比較した Bertelsen et al.⁶⁾の報告、CDDP 単剤、CDDP・CPM の二剤、および、CDDP・ADM・CPM の三剤併用化学療法の生存期間を比較した報告¹⁰⁾、また、CDDP・CPM 二剤併用と CDDP・CPM・ADM・HMM 四剤併用化学療法の生存率を比較した Neijt et al.¹⁴⁾の報告によれば、副作用等を考慮すると必ずしも多剤併用の方が良好な成績であつたとは結論づけられないとする論文も散見されるからである。さらに cyclic PAC 療法を施行する症例を増やして生存率に及ぼす影響を比較検討していきたい。

文 献

1. 小林 浩: PAC 療法における消化器症状に対する metoclopramide, dexamethasone, antihistamine 3 剤併用の効果. 日産婦誌, 40: 153, 1988.
2. 小林 浩, 前田 真, 早田 隆, 川島吉良: 卵巣癌に対する多剤併用化学療法(PAC 療法)の検討. 日癌治誌, 23: 829, 1988.
3. 小林 浩, 成瀬寛夫, 三宅若葉, 山下美和, 朝比奈俊彦, 住本和博, 小林隆夫, 早田 隆, 寺尾俊彦, 川島吉良, 長野寿久: 卵巣癌患者早期発見のための field trial. 産婦の実際, 36: 1027, 1987.
4. 小林 浩, 寺尾俊彦, 川島吉良, 甲田 誠: 卵巣癌患者早期発見のためのフィールドトライアル. 産と婦, 55: 814, 1988.
5. Barlow, J.J. and Lele, S.B.: Etoposide (VP-16) plus cisplatin (DDP): A new active chemotherapeutic combination in patients with stage III-IV ovarian adenocarcinoma. J. Surg. Oncol., 32: 43, 1986.
6. Bertelsen, K., Jakobsen, A., Andersen, J.E., Ahrons, S., Hjortkjer, P., Psdersen, H., Kier, H., Arffmann, E., Bichel, P., Boestofte, E., Stroyer Christophersen, I., Gregersen, E., Kern Hansen, M., Holund, B., Jacobsen, M., Kaalund Jensen, H., Love Jepsen, F., Larsen, G., Sandberg Nielsen, E., Nyland, M., Olsen, J., Panduro, J., Rank, F., Sell, A. and Sogaard, H.: A randomized study of cyclophosphamide and cisplatin with or without doxorubicin in advanced ovarian carcinoma. Gynecol. Oncol., 28: 161,

- 1987.
7. *Brock, J. and Alberts, D.S.*: Safe, rapid administration of cisplatin in the outpatients clinic. *Cancer. Treat. Rep.*, 70: 1409, 1986.
 8. *Goodman, M.*: Cisplatin: Outpatient and office hydration regimens. *Semin. Oncol.*, 3(Suppl. 1): 36, 1987.
 9. *Griffin, T.W., Hunter, R.A., Cederbaum, A.I., Tak, W.K., Ward, A.D., Schwartz, J.H., Halpin, T.F., Strauss, G.M., Meyer, R.N., Liepman, M. K., Greene, H.L. and Costanza, M.E.*: Treatment of advanced ovarian cancer with sequential combination chemotherapy. *Cancer*, 60: 2150, 1987.
 10. Group Interegionale Cooperativo Oncologico Ginecologia: Randomized comparison of cisplatin with cyclophosphamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin in advanced ovarian cancer. *Lancet*, 2: 353, 1987.
 11. *Kaplan, E.L. and Meier, P.*: Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am. J. Stat. Assoc.*, 53: 457, 1958.
 12. *Levin, L. and Hryniuk, W.M.*: Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinomas. *J. Clin. Oncol.*, 2: 756, 1987.
 13. *Miller, S.A.*: Consideration in the outpatient and office administration of cisplatin. *Semin. Oncol.*, 3: 3, 1987.
 14. *Neijt, J.P., ten Bokkel Huinink, W.W., van der Burg, M.E.L., van Oosterom, A.T., Willemse, P. H.B., Heintz, A.P.M., van Lent, M., Trimbos, J. B., Bouma, J., Vermorken, J.B. and van Houwelingen, J.C.*: Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5v CP) in advanced ovarian carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 5: 1157, 1987.

(No. 6657 平1・7・11受付)