

療法を施行した。これらの治療は前向きに行われていたのではなく、日常診療のなかで NAC 症例が選ばれており、I B2-II B の進行期の症例のなかでも、より重度のものが選ばれた可能性はあると思われる。しかし、全体としての予後は良好とは言えず、特に腺癌症例で不良であった。また、奏効率が良好であった扁平上皮癌においても治療成績は芳しくなく、この retrospective な検討からは NAC の有用性は明確でないと思われる。

近年、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（以下 JGOG）で行われた JGOG1065 では、CPT/NDP が抗がん剤レジメンとして使用されたが、この研究では PR in した時点で NAC を終了し手術を施行するプロトコルで、結果として多くの症例で 1~2 コースの NAC となっている。このように近年の NAC はコース数をできるだけ減少させ、予後の追及も視野に入れるが、手術の容易さを追求する傾向にある。われわれは、子宮頸癌の NAC を表 2 のように分類している。かつては多くのコース数を施行し予後の改善が追及されたが、近年の NAC は腫瘍が縮小することを目標とし、コース数は少ない。また、これ以外に実践的な NAC として、手術までの期間を調整しながら、腫瘍からの出血量の減少を図り、腫瘍サイズを減少させ手術をやりやすくするという目的の使用が考えられる。当科の検討では I B2-II B 期での NAC 症例 15 例中（CPT/NDP 使用）、14 例において NAC により腫瘍からの出血は著しい減少を認めている。

### 3. CCRT

子宮頸癌の放射線治療（RT）は CDDP 併用の有用性が示されて以来、RT 単独で高い治療率が予想される I B1 期以外は化学放射線療法（CCRT）が施行されている<sup>9</sup>。現在は CDDP 40 mg/m<sup>2</sup>の週 1 回投与が本邦で安

表 1 当科における術前化学療法奏効率

	CR	PR	SD	PD	奏効率(%)
腺癌	1	7	6	2	50
腺扁平上皮癌	0	7	2	2	63.6
扁平上皮癌	8	31	11	3	73.6

表 2 子宮頸癌における NAC の分類

1. 予後追求型 NAC: 多くのコース数の NAC を施行し、純粋に生存期間の延長を目指す  
JCOG0102 EORTC55994
2. PR 獲得型 NAC : PR 獲得まで NAC を施行し予後改善も視野に入れるが、手術のやり易さの追求を第一とする  
JGOG1065
3. 時間調整型 NAC: 出血量の減少、腫瘍の縮小を図る事により手術までの期間の有効利用を目的とする  
一般臨床

全に使用可能であるかが JGOG で検討され（JGOG1066）、また CDDP 単独に代わる別のレジメンの可能性が検討される段階に入っている。米国 GOG ではパクリタキセル（PTX）/CDDP の第 I 相、第 II 相の試験が行われ、同レジメンの使用の可能性、安全性が示され<sup>7</sup>、当科でもまた PTX/CDDP レジメンが日本人女性でどうなのか、第 I 相試験を行った<sup>8</sup>。その結果、本邦では PTX 50 mg/m<sup>2</sup>と CDDP 30 mg/m<sup>2</sup>の週 1 回投与が推奨量（RD）で、この投与量の治療で良好な治療成績を得ている。なお、GOG の RD は PTX 40 mg/m<sup>2</sup>と CDDP 40 mg/m<sup>2</sup>である。当科での第 I 相での RD 決定の経過を図 3 および表 3 に示した。なお、近年は PTX/CBDCA を放射線治療と併用する研究も盛んに行われ、このレジメンも有望視されている<sup>9</sup>。

CCRT に関連する最近の話題として、治療終了後に病変が子宮周辺に残存した場合にこれをどう治療すればよいかという問題がある。図 4 には当科での放射線治療の後、病変が残存した症例の治療法別の生存率を示した。遠隔転移症例が予後不良であるのは当然であるが、子宮摘出に成功した場合の予後は、その他の治療を受けた場合より有意に良好であった<sup>10</sup>。このその他の治療とは主に化学療法を指している。このように、残存病変を含ん

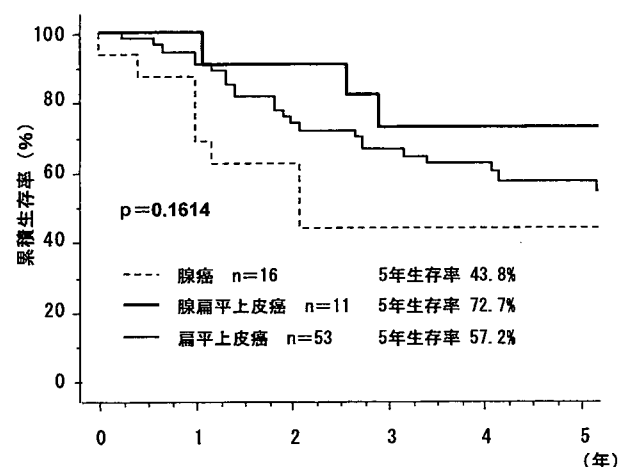


図 2 当科における I B2-II B 期子宮頸癌 NAC 先行 80 症例の組織型別治療成績

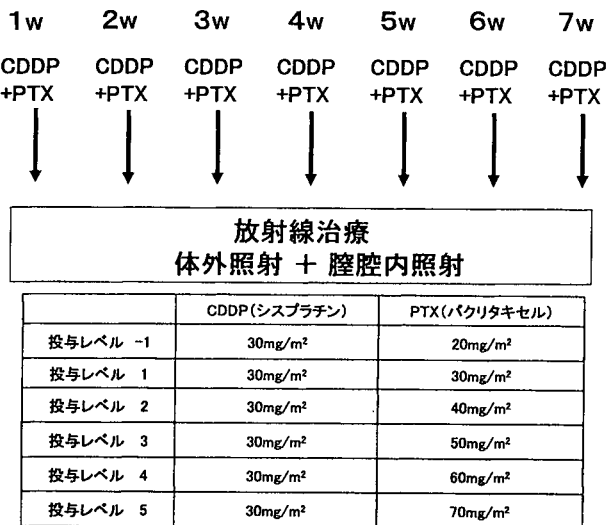


図3 当科におけるCCRTの臨床第I相試験プロトコール

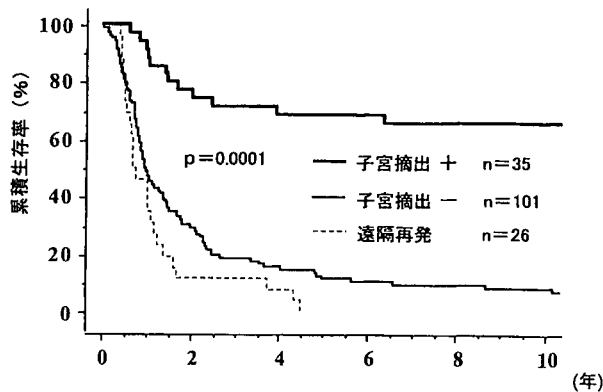


図4 子宮頸癌不完全放射線治療症例の治療法別治療成績

不完全放射線治療症例162例のうち、35例が子宮摘出を受け、127例が子宮摘出を施行しなかった(うち26例が遠隔転移症例)。積極的に子宮摘出を行うことが予後改善につながることを示唆される。

表3 第I相臨床試験結果

	CDDP(シスプラチン)	PTX(パクリタキセル)	登録症例数	脱落症例数
投与レベル-1	30 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>		
投与レベル1	30 mg/m <sup>2</sup>	30 mg/m <sup>2</sup>	5	0
投与レベル2	30 mg/m <sup>2</sup>	40 mg/m <sup>2</sup>	3	0
投与レベル3	30 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>	3+6	1
投与レベル4	30 mg/m <sup>2</sup>	60 mg/m <sup>2</sup>	3	1
投与レベル5	30 mg/m <sup>2</sup>	70 mg/m <sup>2</sup>		

だ子宮は、もし摘出が可能であればこれを手術的に摘出したほうが予後向上に繋がるのではないと思われる。なお、摘出方法は単純子宮全摘でよく、広汎性子宮全摘術を行った場合は単純子宮全摘より有害事象が多いようである<sup>11)</sup>。

またもう一つの話題として、重粒子線治療がある。重粒子線の一つである炭素イオンを使用した治療は放射線医学総合研究所で行われてきた。かつて有害事象が問題とされた時期もあったが、近年は良好な治療成績が得られている。なかでも子宮頸部腺癌ではⅢ-Ⅳ期症例で3年生存率が58%と報告されている<sup>12)</sup>。まだ、治療を受けた症例数が少ない状態ではあるが、子宮頸癌、特に腺癌系に有用性が高いのではないかと考えている。

4. 術後療法

子宮頸癌の術後のハイリスク症例には米国の前向き研究により、CCRTが推奨されている<sup>13)</sup>。本邦での術後治療の実態を示す資料として、2007年のJGOG総会でのアンサーパットによる調査を紹介したい(図5)。これより、本邦ではCCRTが広汎性子宮全摘術後に最も多く用いられ、ハイリスクのみならず中程度リスクにも頻用されていることがわかる。しかし、術後にCCRTを

用いる場合は、最初からCCRTを用いてはどうかという問題がある。特にNACを先行させた場合は術後に補助療法が必要な場合が多く、NAC、手術、術後CCRTという流れとなり、これでは最初からCCRTを施行する場合に比べ非常に煩雑な治療で、不測の合併症の観点からも不安視される。

CCRTの対極として、期待されるのが術後化学療法であり、retrospectiveにはある程度の治療成績が示されている<sup>14)</sup>。しかし、臨床的エビデンスが十分でなく前向き研究が望まれる。術後化学療法は術後RTに比べて、リンパ浮腫、排尿障害などの有害事象の面で勝ると思われるが、最初からCCRTを行う場合との治療成績、有害事象の優劣についても今後の検討課題と思われる。

まとめ

今回、子宮頸癌治療で最近話題となっている点に絞って概説した。今後の子宮頸癌治療の流れとして、腫瘍サイズの小さいIB1期の症例においては、引き続き手術療法が推奨されると思われる。実際これらの進行期では組織型にかかわらず、手術療法でほぼ良好な成績が得られている。今後は、腹腔鏡手術やセンチネルリンパ節に関する手技をどう絡めていくかが問題となると思われ

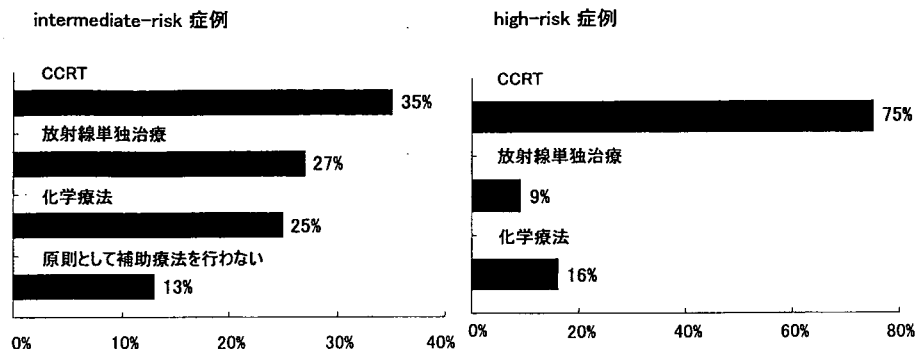


図 5 本邦における子宮頸癌補助療法の動向 (平成 19 年 JGOG 総会より)

る。I B2-II B 期の症例においては、大きな治療の流れとして CCRT を使った治療と手術—化学療法の二つの考えがあると思われる。前者では、薬剤および投与方法の選択の問題もあるが、CCRT 単独の場合は今後 adjuvant hysterectomy をどう活用していくのかが治療成績改善のポイントではないかと考えている。後者は非放射線治療として期待されるが、一般化には臨床研究によるエビデンスの証明が必要である。III 期以上の症例ではもちろん CCRT が中心であるが、ここでも adjuvant hysterectomy の価値を検討する必要がある、また新しい治療として重粒子線治療の存在も忘れてはならない。

#### 文 献

- 1) Fujii S, *et al*: Anatomical identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 107: 4-13, 2007.
- 2) 上森照代・他: 子宮頸癌 1 b1 期症例の手術縮小を前提とした術前 MRI 検査による腫瘍径と臨床病理学的予後因子の検討. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 (抄録) 26: 260, 2008.
- 3) 宇津木久仁子・他: 排尿機能の温存をめざした縮小広汎術の提案. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 (抄録) 26: 280, 2008.
- 4) Katsumata N, *et al*: Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer. *J Clin Oncol Proc ASCO* 24: 18S (abstr 5013), 2006.
- 5) Eddy GL, *et al*: Treatment of bulky stage I B cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 106: 362-369, 2007.
- 6) Rose PG, *et al*: Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25: 2804-2810, 2007.
- 7) DiSilvestro P, *et al*: Radiation therapy with concomitant paclitaxel and cisplatin chemotherapy in cervical carcinoma limited to the pelvis: A phase I/II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 103: 1038-1042, 2006.
- 8) Umayahara K, *et al*: Phase I study of concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel chemotherapy for locally advanced cervical carcinoma in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer* (in press)
- 9) Rao GG, *et al*: Phase I clinical trial of weekly paclitaxel, weekly carboplatin, and concurrent radiotherapy for primary cervical cancer. *Gynecol Oncol* 96: 168-172, 2005.
- 10) Ota T, *et al*: Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy. *Br J Cancer* 99: 1216-1220, 2008.
- 11) Coleman RL, *et al*: Radical hysterectomy for recurrence carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy. *Gynecol Oncol* 55: 29-35, 1994.
- 12) 中野隆史・他: 子宮癌に対する重粒子線治療の現状. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 24: 385-392, 2006.
- 13) Monk BJ, *et al*: Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 96: 721-728, 2005.
- 14) Takeshima N, *et al*: Treatment results of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for intermediate- and high-risk stage I B-II A cervical cancer. *Gynecol Oncol* 103: 618-622, 2006.

# Intracranial hemorrhage following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Yuho Najima,<sup>1</sup> Kazuteru Ohashi,<sup>1\*</sup> Maho Miyazawa,<sup>2</sup> Mikako Nakano,<sup>2</sup> Takeshi Kobayashi,<sup>1</sup> Takuya Yamashita,<sup>1</sup> Hideki Akiyama,<sup>1</sup> and Hisashi Sakamaki<sup>1</sup>

Charts and radiographs of 622 allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients, over a 20-year period, were retrospectively reviewed for intracranial hemorrhage (ICH) following transplant. A total of 21 cases of ICH were identified (3.4%) including 15 cases of intraparenchymal hemorrhage (IPH), two cases of subarachnoid hemorrhage (SAH), and four cases of subdural hematoma (SDH). The median time from transplantation to the onset of ICH was 63 days (range, 6–3,488 days). The clinical features of post-transplant ICH patients were similar and included hypertension, diabetes mellitus, chronic graft-versus-host disease (GVHD), systemic infection, and veno occlusive disease (VOD), recently referred to as sinusoidal obstruction syndrome, in addition to severe thrombocytopenia. Mortality rate was especially high (89%) after IPH with a median survival of 2 days (range, 0–148 days). In contrast, all patients with SAH or SDH following HSCT survived. The cause of post-transplant ICH appears to be multifactorial, including thrombocytopenia, hypertension, acute GVHD, VOD, and radiation therapy. Most patients in our series displayed severe thrombocytopenia at the onset of ICH, even though adequate prophylactic platelet transfusions were given. By univariate analysis, cord blood transplantation, acute GVHD, systemic infection, and VOD were related to the incidence of ICH, whereas prior CNS episodes and radiation therapy did not reach statistical significance. A multivariate analysis with logistic regression identified acute GVHD as the only factor that significantly influenced ICH occurrence. *Am. J. Hematol.* 84:298–301, 2009. © 2009 Wiley-Liss, Inc.

## Introduction

HSCT recipients are at high risk for severe neurological complications [1]. These complications arise either from the primary disease for which the patient is undergoing HSCT, or as a consequence of immunosuppressive treatments, infection, or intracranial hemorrhage that may develop during HSCT [2,3]. Although the clinical course of subdural hematoma (SDH) or subarachnoid hemorrhage (SAH) can be relatively benign, intraparenchymal hemorrhage (IPH) has the worst outcome among these complications [4,5]. Pomeranz et al. [6], in a retrospective analysis of the clinical features of ICH, found that while SDH was usually due to a more specific factor such as thrombocytopenia and had a more benign course, IPH was rather sporadic and usually lethal.

This study describes the clinical courses of 21 cases of ICH among 622 allogeneic transplants performed over the last 20 years at a single institution and reviews their clinical outcomes.

## Results

### Clinical features of post-transplant ICH

Charts and brain CT of 622 allogeneic transplant recipients were retrospectively reviewed for ICH, and 21 patients (3.4%) eventually developed ICH at a median time of 63 days (range, 6–3488 days) after transplantation. Median age at the time of ICH was 42 years (range, 11–66 years) and 11 patients were men (52%). Eleven patients underwent unrelated hematopoietic stem cell transplant with a radiation-containing regimen.

The clinical characteristics of these 21 patients are summarized in Table I. ICH was symptomatic in 14 of the 21 patients and symptoms included loss of consciousness (seven patients), headache (three patients), hemiplegia (three patients), and seizure (one patient). Two asymptomatic patients had ICH which was incidentally found during systemic screening for infection. One patient developed

ICH during deep sedation while on mechanical ventilation. The remaining four patients visited another emergency unit at the onset of ICH and, therefore, clinical information relating to their initial symptoms was unavailable. Among the 21 patients with ICH, 15 patients developed IPH, two patients developed SAH, and four patients developed SDH. Median onset of IPH occurred at 122 days (range, 16–3,488 days) after HSCT. In comparison, all patients with SAH or SDH developed their events earlier in the course of HSCT, with a median onset of 22 days (range, 6–38 days) for the SAH patients and 31 days (range, 17–41 days) for the SDH patients (Table I). A previous history of CNS events was present in nine patients including four with reversible encephalopathy syndromes induced by cyclosporine, three patients with leukemic CNS infiltration, one case of fungal infection, and one case of meningitis. Platelet counts at the onset of ICH were extremely low in 14 patients (82%) out of 17 patients whose clinical data was available. Acute GVHD was apparent in 11 patients and three patients displayed active chronic GVHD (two extensive and one limited) at the onset of ICH. Concomitant diseases included hypertension, hyperlipidemia, chronic kidney disease, dia-

<sup>1</sup>Hematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Pharmacy Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Tokyo, Japan

Conflict of interest: Nothing to report.

Contract grant sponsor: Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

\*Correspondence to: Kazuteru Ohashi, MD, FACP, Hematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, 3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan. E-mail: k.ohashi@cick.jp

Received for publication 22 November 2008; Accepted 9 February 2009

*Am. J. Hematol.* 84:298–301, 2009.

Published online 19 February 2009 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI: 10.1002/ajh.21382

TABLE 1. Clinical Characteristics of 21 Patients Who Developed ICH

Case	Age/ Sex	Primary disease	Conditioning regimen	Type of HSCT	Type of ICH	Onset of ICH (days after HSCT)	Platelet counts at the onset ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	Prior CNS events	Acute GVHD at the onset (grade)	Chronic GVHD at the onset (type)	Concomitant diseases	Survival (days after The onset of ICH)	Outcome/Cause of death
1	56/M	NHL	CA, CY, TBI	UCBSCT	IPH	16	0.5	Leukemic infiltration	Yes (3)	-	HTN	10	Dead/IPH
2	32/F	AML	BU, CY, TLI	UBMT	IPH	42	0.9	No	Yes (3)	-	No	148	Dead/aGVHD
3	47/M	AML	BU, CY, TLI	UBMT	IPH	43	1.6	No	Yes (1)	-	No	2	Dead/IPH
4	30/M	CML	CA, CY, TBI	UBMT	IPH	57	3.3	Fungal infection	Yes (4)	-	No	2	Dead/IPH
5	11/M	ALL	BU, VP, MEL	RBMT	IPH	63	0.1	Leukemic infiltration	Yes (4)	-	VOD, DIC	0	Dead/IPH
6	20/F	AML	BU, CY, VP	RBMT	IPH	88	1.7	No	Yes (1)	-	No	1	Dead/IPH
7	66/M	MDS	FLU, MEL, TBI	UCBSCT	IPH	121	0.5	CyA encephalopathy	No	No	No	10	Dead/infection
8	32/F	CML	BU, CY	RBMT	IPH	122	2.1	Meningitis	No	No	VOD	0	Dead/IPH
9	54/M	NHL	CY, TBI	UBMT	IPH	159	0.7	No	Yes (2)	-	No	5	Dead/IPH
10	31/M	AML	BU, CY, TLI	UBMT	IPH	216	0.7	No	Yes (4)	-	No	2	Dead/IPH
11	36/M	ALL	CA, CY, TBI	RBMT	IPH	235	2.0	No	Yes (ext.)	-	No	0	Dead/IPH
12	37/M	NHL	CA, CY, TBI	RBMT	IPH	374	1.0	No	Yes (lim.)	-	CKD	0	Dead/IPH
13	44/M	AML	BU, CY	UBMT	IPH	642	N/A	No	No	No	CKD	0	Dead/IPH
14	42/F	AML	BU, CY, TLI	UBMT	IPH	1449	N/A	No	No	No	HL	0	Dead/IPH
15	39/F	ALL	CA, CY, TBI	RBMT	IPH	3488	N/A	No	Yes (1)	-	VOD	8	Dead/IPH
16	53/F	MDS	BU, CY, TLI	RBMT	SAH	6	0.4	No	Yes (4)	-	No	602+	Alive/-
17	59/F	MDS	FLU, CY	RPBSCT	SAH	38	2.4	CyA encephalopathy	No	-	No	1199+	Alive/-
18	23/M	CML	BU, CY	UBMT	SDH	17	N/A	No	No	-	No	5650+	Alive/-
19	43/F	MDS	BU, CY, TLI	UBMT	SDH	29	0.6	CyA encephalopathy	No	-	No	86	Dead/infection
20	50/F	ALL	CA, CY, TBI	UCBSCT	SDH	32	1.5	CyA encephalopathy	No	-	HTN, DM	1649+	Alive/-
21	45/F	ALL	CA, CY, TBI	UCBSCT	SDH	47	0.3	Leukemic infiltration	Yes (3)	-	VOD	63	Dead/relapse

HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; ICH, intracranial hemorrhage; CNS, central nervous system; GVHD, graft-versus-host disease; M, male; F, female; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; AML, acute myelogenous leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; CA, cytarabine; CY, cyclophosphamide; TBI, total body irradiation; BU, busulfan; TLI, total lymphoid irradiation; VP, VP-16; MEL, melphalan; FLU, fludarabine; UCBSCT, unrelated cord blood stem cell transplantation; RBMT, related bone marrow transplantation; UBMT, unrelated bone marrow transplantation; RPBSCT, related peripheral blood stem cell transplantation; IPH, intraparenchymal hemorrhage; SAH, subarachnoid hemorrhage; SDH, subdural hemorrhage; N/A, not available; ext, extensive; lim, limited; HTN, hypertension; VOD, veno-occlusive disease; DIC, disseminated intravascular coagulation syndrome; CKD, chronic kidney disease; HL, hyperlipidemia; DM, diabetes mellitus.

betes mellitus, VOD, and disseminated intravascular coagulation in 10 patients (Table 1).

**Management, outcome, and risk factor of post-transplant ICH**

Treatment options for post-transplant ICH were extremely limited and most cases were not eligible for neurosurgical intervention because of ICH severity, transfusion refractory thrombocytopenia, or poor general condition. Only two patients in our series underwent neurosurgery to avoid immediate death (Cases 2 and 18, Table 1).

Post-transplant ICH has a dismal prognosis. According to Kaplan-Meier product-limit estimates, 5-year overall survival was 17.9%, which is much lower compared with patients without ICH (55.8%,  $P < 0.0001$ ), as shown in Fig. 1. In the case of IPH, most patients died soon after the event, with the median survival after IPH of 2 days (range, 0–148 days). In contrast, patients with SAH or SDH had longer survival, and actually no deaths were attributed to SAH or SDH.

We sought to determine which variables were associated with the risk of developing ICH. Univariate and multivariate analyses of the risk factors for ICH are shown in Table II. By univariate analysis, cord blood transplantation, Grade III–IV acute GVHD, systemic infection, and VOD were related to the incidence of ICH, whereas prior CNS episodes and prior radiation did not reach statistical significance. A multivariate analysis with logistic regression identified Grade III–IV acute GVHD as the only factor that significantly influenced ICH occurrence.

**Discussion**

This study reviews the incidence of ICH among 622 recipients of allogeneic HSCT. Although some patients may have been overlooked due to lack of symptoms, the cumulative incidence of ICH in our series was 3.4%, which is equivalent to the incidence rates reported by others using similar definitions and methods [7]. The incidence of ICH in the setting of post-transplantation, however, was much higher than ICH not associated with HSCT in the general Japanese population, where IPH occurs in 1 per 1,000 patients and SAH occurs in 0.7 per 1,000 patients [8].

The etiology of post-transplant ICH appears to be multifactorial and includes thrombocytopenia, hypertension, acute GVHD, VOD, prior CNS episodes, and radiation therapy. Of particular interest is the finding that most patients in our series displayed severe thrombocytopenia at the onset of ICH, despite adequate prophylactic platelet transfusions which was triggered when a patient's platelet level dropped below 20,000/ $\mu\text{l}$  without acute bleeding. Although the precise mechanism of severe thrombocytopenia with refractoriness to platelet transfusion was unknown, cerebro-microvascular endothelial injury could be a possible underlying problem. Our patients with acute GVHD were also more likely to experience ICH, especially those receiving steroids or calcineurin-inhibitors, medications that are known to harm the CNS [9]. In a recent case report, Campbell et al. [10] described several cases of GVHD with cerebral vasculitis resulting in parenchymal hemorrhage. Uckan et al. [7] have also recently reported that life-threatening neurological complications including ICH was more frequently observed in patients carrying severe acute GVHD. In their case series, all patients who developed ICH were complicated with Grade III–IV acute GVHD. In our series, patients with severe acute GVHD (>Grade III) might have an increased risk for ICH on both univariate and multivariate analysis. Although further clarification is warranted, these suggest a possible causal relationship between severe GVHD and ICH. Radiation therapy is also thought

**TABLE II. Univariate and multivariate analysis factors for ICH**

	Univariate <i>P</i> *	Multivariate <i>P</i> **	Hazard ratio (95%CI)
Donor (unrelated/related)	0.120	0.741	0.83 (0.28–2.48)
Radiation containing regimen	0.134	0.443	1.53 (0.51–4.59)
Prior CNS events (yes/no)	0.061	0.312	1.78 (0.58–5.40)
CBSCT (yes/no)	0.006	0.213	1.51 (0.79–2.93)
Acute GVHD grade III-IV (yes/no)	0.006	0.046	1.41 (1.01–1.97)
Systemic infection (yes/no)	0.0069	0.399	1.52 (0.57–4.03)
VOD (yes/no)	0.009	0.125	2.63 (0.77–9.00)

\*Univariate analysis with the  $\chi^2$  test for categorical variables and the nonparametric Mann-Whitney U test for continuous variables.

\*\*Multivariate analysis with the multiple logistic regression analysis for appropriate variables to evaluate the risk of ICH. Statistical significance was determined at the .05 level. All *P* values were two sided. The statistical data were obtained using the SPSS software package (SPSS 11.0 inc., Chicago, IL).

to contribute to the development of ICH [11], and the majority of our ICH patients received some form of radiation therapy. Laboratory-proven coagulopathies, however, were not evident in our series except for one patient (Case 5) who developed IPH.

Consistent with previous reports, the clinical course of patients with ICH in our series was dismal with a 5-year overall survival rate of only 17.9%. In contrast, among the 601 patients without ICH, the 5-year overall survival was 55.8% (see Fig. 1). In our series, SAH and SDH were observed by Day 50 after allogeneic HSCT and conservative therapy resolved the clinical symptoms in all but one patient, with no death attributed to SAH or SDH. Colosimo et al. [4] reported that 16 of 17 cases of SDH occurred within 60 days after allogeneic HSCT and none were fatal. Pomeranz et al. [6] also reported that all SDH events (13 cases per 471 HSCT cases) were observed within 42 days after HSCT. In contrast, IPH events occurred later, with a wide distribution of onset with a median of 122 days after transplant and a range of 16–3,488 days. Most patients died from their IPH event, especially those whose event occurred early in the course of the HSCT. The cause of this clinical discrepancy remains unclear, but may be due to predisposing factors unique to each disease entity.

Although not statistically significant, patients with VOD also appeared predisposed to developing ICH. This may not be solely due to a side effect of the tissue plasminogen activator administered with antithrombin-III as part of the VOD therapy. On the basis of a recent report, this combination appears to reverse the course of VOD without increased risk of bleeding [12].

This study is limited because of its retrospective nature, and we may have overlooked some patients with ICH, despite detailed database analysis and extensive chart review. Nevertheless, our aim was to review the clinical outcomes of 622 allogeneic transplant patients after ICH over a 20-year period and to provide useful insights into this phenomenon.

**Methods**

*Patient demographics.* We retrospectively reviewed 622 patients (370 men, 252 women; median age, 37 years; range, 0–67 years) with various diseases who underwent allogeneic transplantation at our institution. Between September 1986 and December 2006, 499 patients received bone marrow transplantations (264 related, 231 unrelated, four syngenic), 79 received related peripheral blood stem cell transplantations and 44 patients received unrelated cord blood stem cell transplantations. Their underlying diseases included chronic myeloid leukemia (*n* = 139), acute nonlymphoid leukemia (*n* = 175), acute lymphoid leukemia (*n* = 133), myelodysplastic syndrome (*n* = 83), non-Hodgkin's lymphoma (*n* = 31), severe aplastic anemia (*n* = 41), myelofibrosis (*n* = 5), multiple myeloma (*n* = 13), and adult T-cell leukemia/lymphoma (*n* = 2).

**Overall survival of patients with and without ICH**

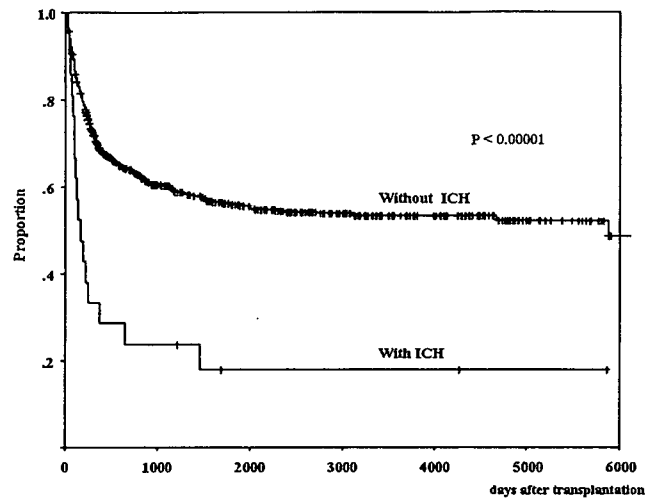


Figure 1. Calculation of overall patient survival with and without ICH, using the Kaplan-Meier method.

*Preparative regimen, GVHD prophylaxis, and transfusion policy.* Preparative therapy was performed according to the primary disease and type of transplant. Generally, patients with lymphoid malignancy were conditioned using a combination of total body irradiation (TBI) of 12 Gy and chemotherapy, including cytarabine at 8 g/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide (CY) at 120 mg/kg. TBI was performed with partial transmission to the anterior-posterior eye with 33% shielding. Conversely, patients with myeloid malignancy were conditioned using a non-TBI containing regimen that included busulfan (BU) at 16 mg/kg and CY at 120 mg/kg. Plasma concentrations of busulfan were not monitored. Total lymphoid irradiation (TLI, 7 Gy) was included in BU/CY regimens in cases with mismatch or unrelated transplantation. Patients with severe aplastic anemia were also conditioned using a TLI-containing regimen. Cyclosporine (CyA) or tacrolimus (FK) plus short-term methotrexate were used for GVHD prophylaxis. FK was used in cases involving either unrelated or mismatched transplantation. Acute and chronic GVHD were diagnosed and graded according to previously established criteria. Prophylactic platelet transfusion was triggered when a patient's platelet level dropped below 20,000/ $\mu$ l without acute bleeding [13].

*Definition of ICH and statistical analysis.* On the basis of brain computed tomography (CT) findings, ICH was classified as IPH, SAH, or SDH. Ischemic events such as cerebral infarction or transient ischemic attack were not included. Post-traumatic hematoma, meningoencephalitis, or abscess was also excluded. Overall survival and relapse-free survival rate were estimated by Kaplan-Meier product-limit estimates. The log-rank test was used to assess differences between groups of patients with or without ICH. A multivariate analysis was done to determine the risk factors for causing ICH by the logistic regression model.

**Acknowledgments**

The authors thank the nursing staff of Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital for their excellent patient care.

**References**

- Antonini G, Ceschin V, Morino S, et al. Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia: A prospective study. *Neurology* 1998;50:1441–1445.
- Iguchi A, Kobayashi R, Yoshida M, et al. Neurological complications after stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:647–652.
- Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, Werner B, et al. Neuropathological findings after bone marrow transplantation: An autopsy study of 180 cases. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:301–307.
- Colosimo M, McCarthy N, Jayasinghe R, et al. Diagnosis and management of subdural haematoma complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:549–552.
- Bleggi-Torres LF, Werner B, Gasparetto EL, et al. Intracranial hemorrhage following bone marrow transplantation: An autopsy study of 58 patients. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:29–32.

6. Pomeranz S, Pomeranz S, Naparstek E, et al. Intracranial haematomas following bone marrow transplantation. *J Neurol* 1994;241:252–256.
7. Uckan D, Cetin M, Yigitkanli I, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:71–76.
8. Fujishima M. Cardiovascular disease in the elderly: The Hisayama study. *Jpn J Geriatr* 1999;36:16–21.
9. Reece DE, Frei-Lahr DA, Shepherd JD, et al. Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:393–401.
10. Campbell JN, Morris PP. Cerebral vasculitis in graft-versus-host disease: A case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:654–656.
11. Patchell RA, White CL III, Clark AW, et al. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurology* 1985;35:300–306.
12. Sakurai C, Ohashi K, Akiyama H, Sakamaki H. Short-course administration of recombinant human tissue plasminogen activator and antithrombin-III for the treatment of sinusoidal obstruction syndrome. *Haema* 2007;10:245–247.
13. Nevo S, Fuller AK, Zahurak ML, et al. Acute bleeding complications in patients after hematopoietic stem cell transplantation with prophylactic platelet transfusion triggers of  $10 \times 10^9$  and  $20 \times 10^9$  per L. *Transfusion* 2007;47:801–812.

## 症例報告

## 初診時より多発性の巨大髄外形質細胞腫を呈した多発性骨髄腫

澤田 武志<sup>1</sup>, 名島 悠峰<sup>1</sup>, 大橋 一輝<sup>1</sup>, 加藤 生真<sup>2</sup>,  
宮澤 真帆<sup>3</sup>, 中野 美香子<sup>3</sup>, 小林 武<sup>1</sup>, 山下 卓也<sup>1</sup>,  
秋山 秀樹<sup>1</sup>, 坂巻 壽<sup>1</sup>

症例は 58 歳, 男性。2006 年 11 月より左下腿腫脹が出現し, 徐々に歩行不能となった。近医施行の CT にて左鼠径部に巨大腫瘍を認め, 2007 年 4 月当院を初診。鼠径部腫瘍の生検にて形質細胞腫の診断, 骨髄では形質細胞が 5.8% と軽度増加していた。溶骨性病変, 腎機能障害や高カルシウム血症はなかったが, 軽度貧血のほか血清 IgG 値は 6,387 mg/dl と高値で形質細胞腫を伴う多発性骨髄腫と診断した。CT で全身に多発する巨大腫瘍を認め, 傍気管部腫瘍は気道閉塞の危険性が高く気管切開術を施行, 左下肢に還流障害をきたす鼠径部腫瘍と脊髄を圧迫する脊柱管内腫瘍に対してそれぞれ放射線照射を施行した。VAD 療法 3 コース施行後, 腫瘍は一時縮小し IgG 値も低下したが, 約 3 か月後に再燃。ボルテゾミブ療法は奏効せず多臓器不全で死亡した。本例は多数の髄外病変を病初期から認め, 急激な経過をたどった多発性骨髄腫と考えられた。(臨床血液 50 (11): 1635~1640, 2009)

Key words: Multiple myeloma, Extramedullary plasmacytoma

## 緒言

今回, 我々は初期病変として骨髄ではなく多発する皮下腫瘍を認め治療抵抗性の経過をたどった multiple myeloma (MM) の 1 例を経験したので報告する。

## 症例

患者: 58 歳 男性

主訴: 左下腿腫脹

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2006 年 11 月頃より左下腿浮腫が出現し, 徐々に左下肢全体に腫脹が拡大するも放置, 2007 年 4 月に歩行困難となり前医受診した。CT で左傍大動脈領域から左鼠径部に巨大な腫瘍を認め, 紹介にて同月当科初診, 精査加療のため入院となった。

入院時現症: 身長 169 cm, 体重 87.0 kg, 意識清明, 血圧 118/54 mmHg, 脈拍 88/min (整), 体温 36.6°C, 経皮的酸素飽和度 98% (室内気)。眼瞼結膜貧血なし,

眼球結膜黄疸なし。表在リンパ節は触知せず。胸部聴診所見上心音正常, 呼吸音正常, 気道狭窄音なし。全身皮下に多発する弾性硬の可動性不良の腫瘍を認めた。左上顎から鼻翼部と左頬部に及ぶ 4×4 cm 大, 左上顎及び左下顎に 2×2 cm 大の腫瘍, 両側頸部に 1.5×1.5 cm 大, 胸骨上部・左胸壁・左鼠径部にそれぞれ 3×3 cm, 4×5 cm, 8×5 cm 大の腫瘍を認めた。肝臓・脾臓・腎臓触知せず。左下肢は著明に腫脹し左足背動脈の触知は微弱であった。神経学的所見は左頬部の触覚低下, および臍上部以下の触覚低下と下肢の痺れと対麻痺を認めた。

入院時検査所見 (表 1): 血算では軽度貧血 (血色素 11.4 g/dl) を認めた。生化学では総タンパク 10.6 g/dl と上昇し, 蛋白分画でも  $\gamma$  グロブリン分画の上昇 (49.9%) を認めた。血清免疫電気泳動では IgG- $\kappa$  の M 蛋白を認めた。血清 IgG は 6,387 mg/dl と上昇, 一方, IgA 137 mg/dl, IgM 167 mg/dl はそれぞれ正常範囲内であった。高カルシウム血症 (血清カルシウム 9.0 mg/dl) や腎機能障害 (尿素窒素 10 mg/dl, クレアチニン 0.6 mg/dl) は認めなかった。胸壁及び鼠径部腫瘍の生検では異型形質細胞がびまん性に増殖する所見を認めた (図 2A)。また, 免疫染色では, CD20-, CD3-, CD8-, CD4-, CD5-, CD19-, CD38+, CD56-, CD79a+, IgG+,  $\kappa$ +,  $\lambda$ -であり形質細胞腫と診断した。骨髄は正形成で異型性のある形質細胞が 5.8% と軽

受付: 2008 年 12 月 22 日

受理: 2009 年 7 月 2 日

<sup>1</sup> がん・感染症センター 都立駒込病院血液内科

<sup>2</sup> がん・感染症センター 病理科

<sup>3</sup> がん・感染症センター 薬剤科





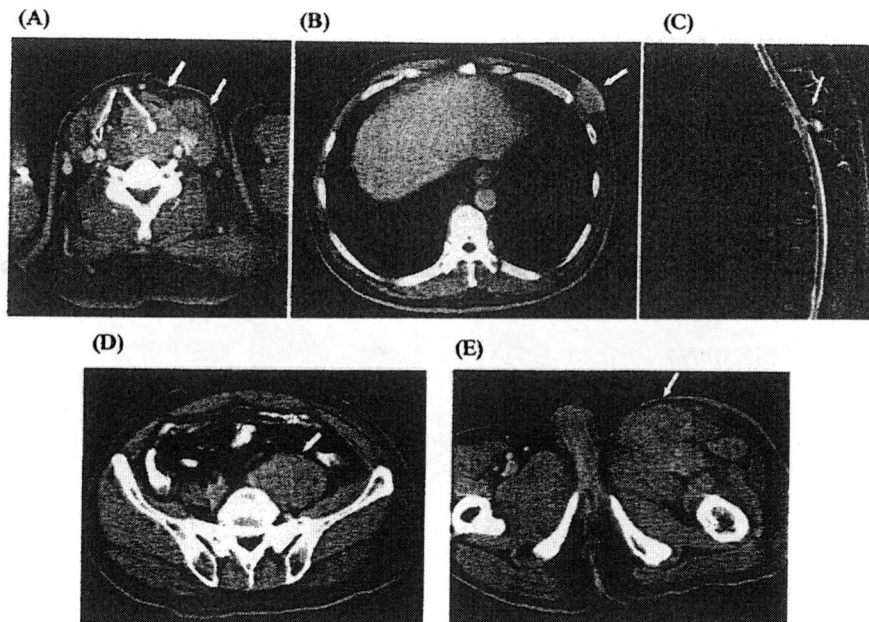


図1 初診時での頸部～骨盤 CT 検査および胸椎 MRI 検査

(A) 左傍気管支部 (B) 左胸壁 (C) 第3～4胸椎 (D) 傍大動脈リンパ節  
(E) 左鼠径部

病変は認められなかった。

入院後経過：入院後、dexamethasone (DEX) 0.5 mg/kg/day×18 days 先行投与開始の上で胸椎脊柱管内腫瘍および左鼠径部腫瘍に放射線照射を開始、また、気道圧排性の病変による窒息回避のため緊急気管切開術を施行した。照射終了後は vincristine (VCR) 0.4 mg/body/day×4 days 及び doxorubicin (ADR) 9 mg/m<sup>2</sup>/day×4 days を追加した (VAD 療法)。VAD 療法2コース終了後に IgG 値は 6,387 mg/dl → 1,246 mg/dl と低下したが、白血球減少 (1,600/μl) がみられ、血中ガラクトマンナン抗原が陽性化したため G-CSF 100 μg/body/day の投与及び voriconazole (VRCZ) 400 mg/day 経口投与した。VRCZ 投与後に肝障害出現したため itraconazole 内用液 (200 mg/day) に変更とした。この間 IgG 値は 1,246 mg/dl → 2,638 mg/dl と再上昇し、腫瘍増大を認め VAD 療法3コース目を施行、その後、自家末梢血幹細胞採取目的も兼ねて cyclophosphamide (CY) 2000 mg/m<sup>2</sup>/day を2日間投与した。CY 投与後の骨髄抑制時に胸部に多発結節影が出現、血中ガラクトマンナン抗原も 4.0 と上昇、真菌性肺炎と判断し amphotericin B liposome (200 mg/day) を併用した。採取 CD34 陽性細胞は 0.22×10<sup>6</sup>/kg と不十分で自家移植は断念した。その後 IgG 値は 1,166 mg/dl と減少し、多発性皮下腫瘍も消退傾向を示した。真菌性肺炎は軽快傾向を示したが、血中ガラクトマンナン抗原は陰性化せず推移した。8月に本人の強い希望で退院し、以降外来にて VCAP 療法 (VCR 1.0 mg/body/day×1day, CY 100 mg/m<sup>2</sup>/day×

4days, ADR 30 mg/m<sup>2</sup>/day×1day, prednisolone 40 mg/m<sup>2</sup>/day×4days) を2コース施行したが、左下肢や背部皮下に新たな腫瘍形成を認め11月に再入院した。bortezomib (1.3 mg/m<sup>2</sup>/day, day1, 4, 8, 11) 及び間欠的 DEX 20 mg/body (day1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) による治療 (VD 療法) 開始後、下腿腫瘍はやや縮小傾向を示したが、背部腫瘍は著変なく残存した。骨髄は正形成で形質細胞の浸潤は僅かであり、κ/λ の2重免疫染色法では monoclonality は見られなかった。VD 療法後に副作用として神経障害 (grade 3) および血小板減少 (grade 4) がみられ、2コース目は 0.7 mg/m<sup>2</sup>/day に減量し、一旦退院し外来にて治療継続したが、下腿腫瘍および背部皮下腫瘍は短期間で増大し、IgG 値も 1,218 mg/dl → 2,042 mg/dl → 3,011 mg/dl と漸増した。VD 療法後に血中ガラクトマンナン抗原が 5.0、(1 → 3) -β-D-グルカン値も 82.7 pg/ml と著増した。その後は緩和的医療を継続しつつ徐々に全身状態は悪化、多臓器不全を併発し、初診より約10ヶ月の経過で死亡した。

剖検所見では、左下腿の腫瘍のほか、骨髄、脾臓および腹部リンパ節にびまん性に形質細胞浸潤を認め (図2C, D)、肝臓や精巣の一部にも浸潤を認めた。免疫染色の結果は初診時と同様に CD38, CD79a, IgG-κ が陽性であり IgG-κ に偏りがみられたが、CD56 および cyclin D1 は陰性であった。肺病変からは、真菌は検出されず E.coli が検出された。

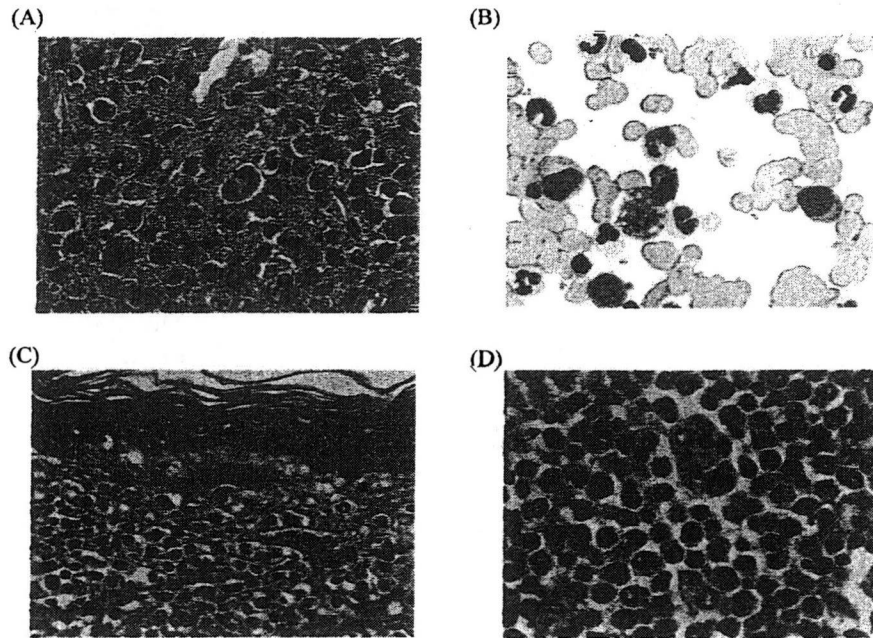


図2 組織学的所見

- A) 初診時の胸壁における形質細胞腫 (HE 染色, ×400)
- B) 初診時の骨髄穿刺 (May-Giemsa 染色, ×1000)
- C) 剖検時の左下腿における形質細胞腫 (HE 染色, ×400)
- D) 剖検時の骨髄への広範な形質細胞浸潤 (HE 染色, ×400)

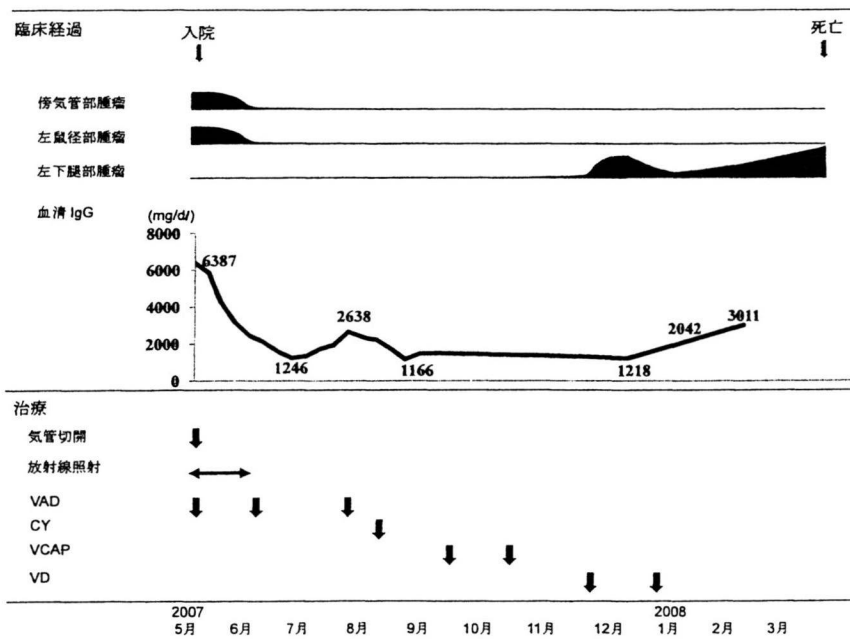


図3 臨床経過

VAD: vincristine, doxorubicin, dexamethasone, CY: cyclophosphamide, VCAP: vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone, VD: bortezomib, dexamethasone, IgG: immunoglobulin G.

## 考 察

MMは骨髄をその増殖の主体とし、多巣性に全身の骨髄に浸潤し骨溶解性の病変を呈する難治性の造血器疾患である。Mタンパクの産生を伴い International Myeloma Working Group (IMWG) の診断基準に示される様な多彩な臓器障害を呈する<sup>1)</sup>。初診時の骨髄において形質細胞が10%未満の症例は全体の5%程度といわれており、また多発する髄外の形質細胞腫はMMの進行期にみとめる所見である<sup>1)</sup>。一方、約15~20%の症例において、診断時に髄外形質細胞腫を認めたという報告もある<sup>2)</sup>。また、MMの診断基準を満たさない形質細胞腫は World Health Organization (WHO) 分類により、①extramedullary plasmacytoma (EMP)、②solitary plasmacytoma of bone に分類される。これらは通常、孤立性の病変であり、初診時に既に多発性の形質細胞腫が認められる場合、EMPとMMの鑑別が臨床上的の問題となる<sup>3)</sup>。

EMPは全形質細胞腫瘍の約3~5%を占め、その約80%は頭頸部領域に発症する<sup>4)</sup>。また、上気道にみられる形質細胞腫の15%の症例で、病変は頸部リンパ節まで進展している<sup>2)</sup>。通常は局所放射線治療が奏効し良好な臨床経過をたどるが、約15%の症例においては経過中にMMへ移行するといわれている<sup>4,5)</sup>。2001年報告のWHO分類ではEMPとMMを細胞形態学的に鑑別することは困難であるが、最近のKremerらの報告をみると、EMPとMMにおいてCD56の発現率は10% (28例中3例) 対77% (26例中20例) [ $p < 0.001$ ]、cyclin D1の発現率は0% (28例中0例) 対35% (26例中6例) [ $p < 0.001$ ] と大きく異なっており、免疫組織学的に両者の鑑別が可能である<sup>6)</sup>。また、BinkらによるEMPの染色体及び遺伝子解析の検討では、MMにみられるIgHの転座や13番染色体欠失などはEMPでも認められるものの、cyclin D1の発現異常を伴うt(11;14)(q13;q32)はEMPでは検出されなかったとしており<sup>7)</sup>、cyclin D1の発現の有無も診断上の参考になると考えられる。

本症例は、病初期から多発する髄外の形質細胞腫を認めながらも、骨髄において著明な形質細胞の増多を認めず、また臓器障害も軽微であった。とくに初診時はEMPの好発部位とされる上気道、リンパ節や皮膚に病変が偏っていたが、終末期には繰り返す感染症、高度の貧血などをみとめ、剖検時には全身の骨髄にびまん性の形質細胞浸潤を認めた。また、本症例の形質細胞腫における免疫染色の結果は全経過を通じてcyclin D1およびCD56はいずれも陰性であった。また、本症例では13番染色体のFISH解析は施行していないが、G-banding法を用いた染色体解析においては正常核型であった。こ

れらのことから、本症例はMMとしては非典型的経過をたどった1例であり、その背景としてEMPから急激な経過を辿ってMMへ移行した可能性もあると考えられた。

髄外病変を伴うMMに対する確立した治療戦略はなく、その予後も不良である<sup>8)</sup>。Thalidomideによる治療効果は限定的であるが<sup>9,10)</sup>、bortezomibは効果的であるとする報告が最近散見される<sup>11~13)</sup>。また、単独のEMPに対してもbortezomibが有効である可能性が示唆されている<sup>14)</sup>。本症例ではbortezomibの十分な効果を認めなかったが、今後の症例の積み重ねが必要と考えられた。

本症例は病初期より多発する髄外病変と急速に進行する治療抵抗性の経過が興味深い症例と考え報告した。

## 文 献

- 1) International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003; **121**: 749-757.
- 2) Rosiñol L, Cibeira MT, Bladé J, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide. *Haematologica.* 2004; **89**: 832-836.
- 3) Kremer M, Ott G, Nathrath M, et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis. *J Pathol.* 2005; **205**: 92-101.
- 4) Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer.* 1999; **85**: 2305-2314.
- 5) Gaileni P, Cavo M, Pulsoni A, et al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica.* 2000; **85**: 47-51.
- 6) Kremer M, Ott G, Nathrath M, et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis. *J Pathol.* 2005; **205**: 92-101.
- 7) Bink K, Haralambieva E, Kremer M, et al. Primary extramedullary plasmacytoma: similarities with and differences from multiple myeloma revealed by interphase cytogenetics. *Haematologica.* 2008; **93**: 623-626.
- 8) Damaj G, Mohty M, Vey N, et al. Features of extramedullary and extraosseous multiple myeloma: a report of 19 patients from a single center. *Eur J Haematol.* 2004; **73**: 402-406.
- 9) Bladé J, Perales M, Rosiñol L, et al. Thalidomide in multiple myeloma: lack of response of soft-tissue plasmacytomas. *Br J Haematol.* 2001; **113**: 422-424.
- 10) Myers B, Grimley C, Crouch D, Dolan G. Lack of response to thalidomide in plasmacytomas. *Br J Haematol.* 2001; **115**:

- 234.
- 11) Katodritou E, Kartsios C, Gastari V, et al. Successful treatment of extramedullary gastric plasmacytoma with the combination of bortezomib and dexamethasone: first reported case. *Leuk Res.* 2008; **32**: 339-341.
- 12) Laura R, Cibeira MT, Uriburu C, et al. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2006; **76**: 405-408.
- 13) Ali R, Ozkalemkas F, Ozkan A, et al. Bortezomib and extramedullary disease in multiple myeloma: the shine and dark side of the moon. *Leuk Res.* 2007; **31**: 1153-1155.
- 14) Katodritou E, Kartsios C, Gastari V, et al. Successful treatment of extramedullary gastric plasmacytoma with the combination of bortezomib and dexamethasone: first reported case. *Leuk Res.* 2008; **32**: 339-341.

## Multiple myeloma with multiple and bulky extramedullary plasmacytomas initial presentation

Takeshi SAWADA<sup>1</sup>, Yuho NAJIMA<sup>1</sup>, Kazuteru OHASHI<sup>1</sup>, Ikuma KATO<sup>2</sup>,  
Maho MIYAZAWA<sup>3</sup>, Mikako NAKANO<sup>3</sup>, Takeshi KOBAYASHI<sup>1</sup>, Takuya YAMASHITA<sup>1</sup>,  
Hideki AKIYAMA<sup>1</sup>, Hisashi SAKAMAKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital

<sup>2</sup> Pathology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital

<sup>3</sup> Pharmacy Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital

---

Key words : Multiple myeloma, Extramedullary plasmacytoma

---

We herein describe a rare case of multiple myeloma with an aggressive clinical course and the unusual manifestation of multiple organ involvement by plasma cells. A 58-year-old man noted difficulty in walking due to progressive swelling of his left lower limb. CT scan revealed a huge mass in the inguinal region in addition to masses located on the head, and in the aero-digestive tract and spinal canal. The pathological diagnosis of plasmacytoma was made on biopsied specimens of these masses, while plasma cells did not increase (5.8%) in aspirated bone marrow obtained at the same time. Serum IgG level was 6,387 mg/dl and immunoelectrophoresis demonstrated monoclonal IgG-kappa in the serum. Chemotherapy with vincristine, adriamycin, dexamethasone, subsequent high-dose cyclophosphamide, and irradiation involving both thoracic vertebral canal and inguinal regions resulted in improvement of initial symptoms. However, the patient relapsed soon after; new lesions developed in various parts of the body, including the left thigh and body trunk. Salvage therapy including bortezomib was no longer effective, and he eventually died 10 months after the initial diagnosis. Autopsy revealed the diffuse involvement of plasma cells of multiple organs, including the liver, spleen, abdominal lymph node, and bone marrow in addition to the left leg.

## XI. 各臓器癌に対する薬物療法

### 婦人科癌

## 卵巣癌

### Chemotherapy of epithelial ovarian cancer

本多和典 勝俣範之

**Key words** : 卵巣癌, 化学療法, TC療法, 分子標的薬

#### 1. 疫学

卵巣癌は日本では罹患数(2002年)7,418人で、死亡数(2006年)4,435人であり、罹患した患者の約60%が亡くなっており、難治性の癌であるといえる。女性癌の中では死亡数が最も多い。40-50歳代に好発し、年々増加傾向にある。卵巣癌のリスクは妊娠歴がないこと、早い初潮年齢、遅い閉経年齢、家族歴などが報告されている。経口避妊薬の使用は逆にリスクを減少させる。

#### 2. 組織分類

卵巣癌には発生母地から表層上皮性腫瘍、胚細胞腫瘍、性索間質系腫瘍、転移性腫瘍がある。卵巣の悪性腫瘍の90%は表層上皮性腫瘍である。残りは胚細胞腫瘍、性索間質系腫瘍、転移性腫瘍が数%程度ずつである。表層上皮性腫瘍は更に漿液性腺癌、類内膜腺癌、粘液性腺癌、明細胞腺癌などに細かく分けられる。組織学的な違いは化学療法に対する反応性や予後にかかわるため、重要な情報となる。本稿では表層上皮性腫瘍、つまり腺癌の化学療法について述べる。

#### 3. 治療戦略

卵巣は解剖学的に腹腔内に固定されずに存在し、消化管外に存在するため症状を出しにくい。

したがって早期診断は困難であり、多くの症例で診断時に病変は広がっている。そのため治療は外科手術と化学療法などを組み合わせた集学的治療が標準治療である。この25年あまりで5年生存率は1970年代の36%から2002年の45%と改善してきた<sup>1)</sup>。

75%の症例はStage III・IV期で診断される。初回治療としては手術療法をまず検討する。全身状態不良例には手術を省略し、化学療法を先行させる場合もある。手術における残存腫瘍の最大径と予後が相関するとのレトロスペクティブな解析結果から積極的なデバルキング手術が行われる<sup>2)</sup>。子宮全摘、両側付属器切除、大網切除に加えて、症例に応じて肝切除、脾切除、腸管切除、腹膜切除が行われる。その後に化学療法を行う。

残りの25%はStage I・II期で診断される。これらの症例においても初回は手術療法を行う。その後の化学療法を省略してよいのはStage IA・IBで、組織学的に明細胞腺癌でなく、Grade 1, 2の症例のみである<sup>3)</sup>。それ以外の場合には化学療法の適応となる。標準治療は確立されておらず、進行症例に使用されるTC療法(パクリタキセル+カルボプラチン)が使用される。

#### 4. 初回化学療法

初回化学療法としてはこれまでのランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)の

Kazunori Honda, Noriyuki Katsumata: National Cancer Center Hospital 国立がんセンター中央病院

0047-1852/09/¥40/頁/JCLS

結果から TC 療法が標準療法と考えられている。奏効率は 60-80% と高い<sup>4-6)</sup>。

1980 年代から現在までに L-PAM (メルファラン), CA (シクロホスファミド+ドキソルビシン), CAP (シクロホスファミド+ドキソルビシン+シスプラチン), CP (シクロホスファミド+シスプラチン), TP (パクリタキセル+シスプラチン), TC, DC (ドセタキセル+カルボプラチン) 療法など様々なレジメンが複数の RCT で検討されてきた。1980 年初頭には CA 療法が標準であった。シスプラチンも有効な薬剤であったため、CA+シスプラチンの比較試験が行われ、CAP が標準療法となった<sup>7)</sup>。しかしその後毒性のため CAP からドキソルビシンが抜かれ、CP となった<sup>8)</sup>。CP と TP が比較され、毒性の発現は TP 群で頻度が高かったが、奏効率も有意に高く、無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS), 全生存期間 (overall survival: OS) ともに有意に延長した。TP と TC の比較試験は幾つかあり、奏効率、PFS, OS ともに有意差はなく、毒性が TP 群で強かった<sup>4,5)</sup>。よって TC 療法が標準療法と考えられてきた。

米国 GOG (Gynecologic Oncology Group) が行った GOG182 試験では、TC 療法に 3rd drug (ゲムシタピン, ドキシル, トポテカン) を追加した 5 つのレジメンを比較した RCT が行われた<sup>9)</sup> が、プライマリーエンドポイントである PFS の延長は認められず、3rd drug の追加効果は証明されなかった。一方、我が国の JGOG (Japanese Gynecologic Oncology Group) で行われた 3 週ごとの TC 療法とパクリタキセルを毎週投与、カルボプラチンを 3 週毎投与の dose-dense weekly TC 療法とを比較した RCT で、dose-dense weekly TC 療法がプライマリーエンドポイントの PFS の改善効果を認めた (median PFS 17.2 カ月 vs 28.0 カ月,  $p=0.0015$ ) ことが 2008 年の ASCO (米国腫瘍学会) で発表された<sup>10)</sup>。今後、我が国では dose-dense weekly TC 療法が卵巣癌治療の標準治療となることと思われる。

## 5. 術前化学療法

進行卵巣癌では腫瘍減量手術が積極的に行わ

れているが、その侵襲は大きい。腫瘍は bulky であることが多く、半分以上の症例で十分な腫瘍減量手術が行えなかったとの報告がある<sup>11)</sup>。それに加えて大量の腹水や全身状態が不良で術期死亡のリスクが高い。一方で前述のように化学療法の奏効率は高い。そこで Stage III・IV の症例で術前に化学療法を行うことが検討されている。172 人の進行卵巣癌患者のレトロスペクティブな検討では、63 人の術前化学療法を受けた患者の方が十分な腫瘍減量手術が行えたとの報告がある (95% 対 71%)<sup>12)</sup>。一方で術前化学療法では生存期間が劣るとの報告もある<sup>12-14)</sup>。128 人の未治療進行期卵巣癌の患者で行われた術前化学療法の唯一の RCT がある<sup>15)</sup>。術前に 6 サイクルの TC 療法を行う群と 3 サイクルの術前化学療法、3 サイクルの術後化学療法を行う群が比較された。93 人の中間報告では、6 サイクルの術前化学療法群の方が有意に、十分な腫瘍減量手術を施行でき、術中の出血も少なく、術後の感染症も少なかった。しかし、41 カ月のフォローアップでは OS, 無病生存期間 (disease-free survival: DFS) ともに有意差はなかった。我が国でも RCT (JCOG0602) が進行中である。

## 6. 維持化学療法

初回治療で完全奏効 (complete response: CR) に入った症例であっても、多くの症例は再発するため、維持化学療法が試みられてきた。GOG では初回治療で CR に入った症例にパクリタキセル 3 コースと 12 コースを追加する比較試験が行われた。12 コースの群で PFS の延長を認めたが、OS では差がなかった<sup>16)</sup>。よって現段階では維持化学療法の意義ははっきりしていない。

## 7. 腹腔内投与による化学療法

腹腔内投与は全身投与より腹腔内の薬物濃度を数倍高くすることができる。シスプラチンやパクリタキセルが検討されてきている。GOG172 において十分な腫瘍減量手術 (<0.5 cm) が行えた症例では、腹腔内投与の方が全身



投与よりも生存期間が有意に改善した。しかし有意に毒性も強かった<sup>17-20</sup>。現段階では実地臨床で施行していくには毒性の問題が大きい。レジメンの改良など更なる臨床試験が必要である。

## 8. 再発・再燃に対する治療

再発・再燃に対する salvage 治療は一般的にプラチナ感受性か耐性かによる。初回のプラチナを含むレジメンに反応し、6カ月以上のPFSが得られた症例は再発時のプラチナを含むレジメンに対する良好な反応が期待できる。これをプラチナ感受性と定義する。プラチナ感受性の症例では無治療期間が重要な予測因子となる<sup>21</sup>。無治療期間が5-12カ月、13-24カ月、24カ月以上で効率はそれぞれ27%、33%、59%で、病理学的CRはそれぞれ5%、11%、22%であった。プラチナ+パクリタキセル療法で奏効率60%、CRに至った症例は25%であった<sup>22</sup>。初回治療でパクリタキセルによるしびれが残存している症例ではカルボプラチン+ゲムシタピンが代替治療となりうる<sup>23</sup>。

一方、プラチナ耐性の症例はプラチナを含むレジメンに対する反応は期待できず、交差耐性のない薬剤を選択する。通常は単剤治療が選択される。コンビネーション治療も検討されており、高い奏効率、数カ月のPFSの改善は認められるが、より毒性が強く、OSで単剤療法に勝るレジメンはなかった。ドキシル、パクリタキセル、ドセタキセル、エトポシド、ドキシソルビン、トポテカン、ゲムシタピン、タモキシフェンなどが使用される。奏効率は薬物によるが、10-30%程度である。

## 9. 大量化学療法

造血幹細胞移植を必要とする大量化学療法が、主に再発の患者で少数のケースシリーズという形で評価されてきた。当初の奏効率は高いが、生存期間は短く、長期生存に対する明らかなベネフィットはない。Autologous Blood and Marrow Transplant Registry (ABMTR) による臨床試験でも同様の結果が示された<sup>21</sup>。現段階で大量化学療法は卵巣癌において標準治療とはい

えない。

## 10. 分子標的治療

様々な癌腫で分子標的治療が導入されてきており、B細胞性リンパ腫の rituximab や乳癌の trastuzumab などはよく知られている。卵巣癌においても分子標的薬が検討されてきている。現在、卵巣癌に対して期待されている分子標的薬には、bevacizumab, erlotinib がある。bevacizumab は血管内皮増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体であり、血管新生阻害作用にて抗腫瘍効果を発揮する。bevacizumab は、大腸癌、非小細胞性肺癌については米国など、世界各国で承認されている。再発卵巣癌に対する第II相試験 (GOG170) で bevacizumab は奏効率17%であった<sup>24</sup>。現在TC療法との併用、および維持療法を検討した第III相試験 (GOG218) が日本も含めた国際臨床試験として進行中である。erlotinib は上皮成長因子受容体 (EGFR) を標的としたチロシンキナーゼ阻害薬であり、EGFR の細胞内チロシンキナーゼドメインのATP結合部位においてATPと競合阻害する経口薬である。非小細胞性肺癌に対するRCTで生存期間延長効果をもたらしたため、2007年に我が国でも承認されている。EGFR は卵巣癌においても、35-70%で発現しているという報告があり、卵巣癌にも erlotinib の効果が期待できる。卵巣癌では、EGFR陽性であることが確認された再発・難治症例34例を対象とした erlotinib 単剤投与による第II相試験が行われ、2例(6%)でPR、15例(44%)でSDの結果であった<sup>25</sup>。他剤との併用投与では、カルボプラチン(+パクリタキセル)との併用投与および bevacizumab との併用投与が検討されている。erlotinib + bevacizumab 併用療法では、これまでに有害事象として消化管穿孔が高頻度であることが報告されており、慎重に判断していく必要がある<sup>26</sup>。また、初回標準治療後の維持療法として、erlotinib とプラセボ投与を比較するRCTが現在EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) で行われている。



## ■ 文 献

- 1) Jemal A, et al: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57: 43–66, 2007.
- 2) Goff BA, et al: Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer* 109: 2031–2042, 2007.
- 3) 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.
- 4) Neijt JP, et al: Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18: 3084–3092, 2000.
- 5) Ozols RF, 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, 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) Omura G, et al: A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 57: 1725–1730, 1986.
- 8) West RJ, Zweig SF: Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol* 18: 343–348, 1997.
- 9) Bookman MA, and for the Gynecologic Cancer InterGroup through the Gynecologic Oncology: GOG0182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel(P) and carboplatin(C) vs combinations with gemcitabine(G), PEG-liposomal doxorubicin(D), or topotecan(T) in patients(pts) with advanced-stage epithelial ovarian(EOC) or primary peritoneal(PPC) carcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 24: 5002, 2006.
- 10) Isonishi S, et al: Randomized phase III trial of conventional paclitaxel and carboplatin(c-TC) versus dose dense weekly paclitaxel and carboplatin(dd-TC) in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group trial(JGOG3016). *Proceedings of ASCO: Abstract #5506*, 2008.
- 11) Zang RY, et al: Cytoreductive surgery for stage IV epithelial ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 18: 449–454, 1999.
- 12) Hou JY, et al: Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol* 105: 211–217, 2007.
- 13) Schwartz PE, et al: Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol* 72: 93–99, 1999.
- 14) Bristow RE, et al: Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: A systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 104: 480–490, 2007.
- 15) Kumar L, et al: Neoadjuvant chemotherapy(NACT) followed by interval debulking surgery versus upfront surgery followed by chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma(EOC): a prospective randomized study—interim results(abstract). *J Clin Oncol* 25: 5531, 2007.
- 16) Markman M, 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.
- 17) Rothenberg ML, et al: Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial. *J Clin Oncol* 21: 1313–1319, 2003.
- 18) Armstrong DK, et al: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354: 34–43, 2006.
- 19) Jaaback K, Johnson N: Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005340, 2006.
- 20) Hess LM, et al: A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treat-

- ment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 17: 561–570, 2007.
- 21) Stiff PJ, et al: High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for ovarian cancer: an autologous blood and marrow transplant registry report. *Ann Intern Med* 133: 504–515, 2000.
  - 22) Markman M, et al: Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 9: 389–393, 1991.
  - 23) Pfisterer J, 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 GCG. *J Clin Oncol* 24: 4699–4707, 2006.
  - 24) Burger RA, et al: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25: 5165–5171, 2007.
  - 25) Gordon AN, et al: Efficacy and safety of erlotinib HCl, an epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ovarian carcinoma: results from a phase II multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 15: 785–792, 2005.
  - 26) Friberg G, et al: Bevacizumab(B) plus erlotinib(E) for patients(pts) with recurrent ovarian(OC) and fallopian tube(FT) cancer: Preliminary results of a multi-center phase II trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 24: 5018, 2006.

## 特集

## がん薬物療法のガイドライン

## 婦人科がん\*

原野 謙一\*\*  
勝俣 範之\*\*

**Key Words** : gynecologic cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer

## はじめに

婦人科腫瘍に関しては、日本婦人科腫瘍学会が卵巣がん、子宮体がん、子宮頸がんの治療ガイドラインを作成している。今回は、これらのガイドラインから、特に化学療法が関わる領域について概説することとする。

## 卵巣がん

卵巣がんの治療フローチャートを図1に示す。卵巣がんは化学療法が比較的奏効する腫瘍で、手術療法によりまず進行期を決定し、術後化学療法を行うことが標準的である。Ia, b期でかつ組織学的分化度grade 1の症例に対しては後治療なしとして経過観察を推奨し、grade 2以上もしくは明細胞腺がんの早期がん、または進行期卵巣がんであれば、術後化学療法を行う。

卵巣がんに対する標準的な化学療法はタキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法で、代表的なものはパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法(TC療法)である。標準レジメンの変遷としては、まず1980年代よりシスプラチンにシクロフォスファミドとドキシソルビシンを加えたCAP療法の有用性が確立され(GOG47)<sup>1)</sup>、その後CAP

療法とCP療法(シクロフォスファミド+シスプラチン)のランダム化比較試験が行われ、ドキシソルビシンを除いても予後に差がなく、CAP療法の方が有害事象が高いことにより、CP療法が標準治療となった<sup>2)</sup>。その後タキサン製剤が登場し、TP療法(パクリタキセル+シスプラチン)とCP療法のランダム化比較試験が施行され、TP療法が完全奏効率でも生存率でも有意に勝り、TP療法が標準治療となった(GOG111<sup>3)</sup>, OV-10<sup>4)</sup>。その後プラチナ製剤として、1990年代にシスプラチンより毒性の低いカルボプラチンが登場し、TC療法(パクリタキセル+カルボプラチン)とTP療法の比較試験により、有効性は同等ながら毒性(神経、腎など)が軽く投与が簡便であることから、TC療法が推奨されることとなった(GOG158<sup>5)</sup>, AGO<sup>6)</sup>。

TC療法のレジメンは、パクリタキセル175~180mg/m<sup>2</sup>静注(3時間投与)+カルボプラチンAUC 5~6(1時間投与)、3~4週間間隔で3~6サイクルである。パクリタキセルのクリアランスはシスプラチン後に投与すると25%低下するとされ、通常はパクリタキセルを投与したあとにシスプラチンまたはカルボプラチンを投与する。また、パクリタキセルやカルボプラチンを投与すると全身紅斑、頻脈、呼吸困難、血圧変化といった急性過敏反応があるため、前投薬が必要である。パクリタキセルでは初回または2回目

\* Gynecologic oncology.

\*\* Kenichi HARANO, M.D. &amp; Noriyuki KATSUMATA, M.D.: 国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科[〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]; Breast and Medical Oncology Division, Department of Medicine, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

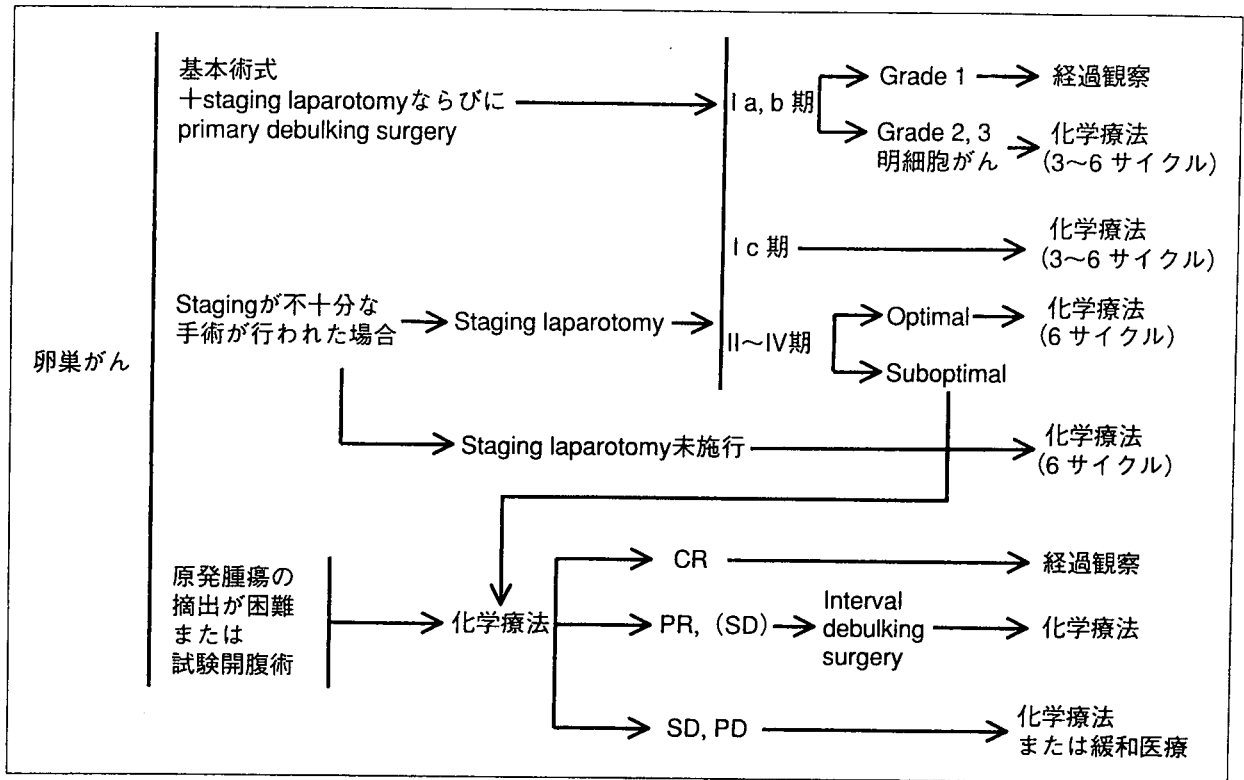


図1 卵巣がん治療フローチャート

CR : complete response, PD : progressive disease, PR : partial response, SD : stable disease

の投与に多く、カルボプラチンでは長期治療後に発症する(8回目前後)ことに注意が必要である。パクリタキセル投与30分前にデキサメタゾン20mg静注, ラニチジン50mg静注, ジフェンヒドラミン50mg経口投与といったshort-course premedicationを行うことが一般的である。

標準初回化学療法のオプションとしてはドセタキセル+カルボプラチン(DC)療法, weekly TC療法, イリノテカン+シスプラチン療法, CAP療法, CP療法, シスプラチンまたはカルボプラチン単剤療法があげられる。特にDC療法については, DC療法とTC療法とを比較するランダム化比較試験で, 奏効率, 無増悪生存期間で両者に差を認めなかった(SCOTROC試験)<sup>7)</sup>ことから, 特にパクリタキセルによる末梢神経障害が危惧される患者に対してはDC療法が代替療法となる。

TC療法による初回化学療法により長期生存が得られるようになってきているが(無増悪生存期間17~21か月, 全生存期間33~57か月), より治療効果を高めるための検討がなされている。まず, パクリタキセルの投与強度を上げることにより, より高い抗腫瘍効果を期待する治療法と

してdose-dense TC療法があり(パクリタキセル80mg/m<sup>2</sup> day 1, 8, 15+カルボプラチンAUC 6, 21日ごと), JGOG3016試験(NOVEL study)にて有意な無増悪生存期間, 全生存期間の改善を示した<sup>8)</sup>。現時点ではガイドラインには掲載されていないが, 今後の卵巣がんの標準化学療法となる可能性が高い。次に, 腹腔内化学療法とは, 卵巣がんの腹腔内病変に対し直接高濃度の抗がん剤(主にタキサン, プラチナ製剤)を投与することにより抗腫瘍効果を期待する治療法であるが, これまでいくつかのランダム化比較試験が行われてきた。静注療法に比べ腹腔内療法の生存の有意な改善がみられている<sup>9)</sup>が, 毒性の問題, 試験デザインの面から腹腔内療法を疑問視する意見があり, また最適な薬剤や用量などが未解決なため, 一般化には至っていない。

再発卵巣がんについては, 初回治療にてプラチナ+タキサン製剤による治療が行われた場合, 初回化学療法終了後から再発までの期間(treatment-free interval : TFI)と再発がんに対する化学療法の奏効率は相関することが知られている<sup>10)</sup>。TFIが6か月以上の再発ではプラチナ感受性, 6か