

Table 4 HR of regression from non-smoking CIN1/2 according to the serum micronutrients and nutrient intake questionnaire

	<i>n</i>	Person-months	Events	Cumulative 2-year rate (95 % CI)	Hazard ratio for regression (95 % CI)			
					Unadjusted	<i>p</i> value	Adjusted model	<i>p</i> value
Serum retinol							<i>p</i> for trend	0.292
Low (<55.2)	62	809.8	39	67.0 (54.5–79.0)	1		1	
Medium (55.2–67.9)	70	922.3	41	62.8 (50.9–74.6)	0.93 (0.60–1.44)	0.75	1.03 (0.65–1.63)	0.908
High (>67.9)	58	743.4	39	71.4 (58.7–83.1)	1.08 (0.69–1.68)	0.742	1.21 (0.74–1.98)	0.448
Serum α -carotene							<i>p</i> for trend	0.883
Low (<5.1)	46	560.7	28	64.4 (50.1–78.5)	1.00		1.00	
Medium (5.1–9.7)	62	789.7	38	66.1 (53.3–78.4)	0.97 (0.60–1.59)	0.918	1.22 (0.73–2.05)	0.449
High (>9.7)	82	1,125.1	53	68.7 (57.9–79.0)	0.93 (0.59–1.47)	0.76	1.26 (0.75–2.11)	0.384
Serum β -carotene							<i>p</i> for trend	0.206
Low (<28.3)	45	583.9	26	60.1 (45.8–74.7)	1.00		1.00	
Medium (28.3–57.6)	61	780.1	41	75.7 (62.7–86.9)	1.16 (0.71–1.90)	0.557	1.20 (0.71–2.03)	0.488
High (>57.6)	84	1,111.5	52	65.5 (54.8–76.0)	1.03 (0.64–1.65)	0.91	1.23 (0.73–2.07)	0.439
Serum zeaxanthin/lutein							<i>p</i> for trend	0.024
Low (<42.9)	56	729.3	34	64.8 (51.4–77.8)	1.00		1.00	
Medium (42.9–57.3)	61	817.3	38	66.7 (54.2–78.9)	1.00 (0.63–1.59)	1	1.12 (0.69–1.84)	0.642
High (>57.3)	73	928.9	47	68.6 (57.1–79.5)	1.05 (0.68–1.64)	0.813	1.25 (0.78–2.01)	0.352
Serum cryptoxanthin							<i>p</i> for trend	0.129
Low (<11.2)	47	650.1	28	64.7 (50.0–79.1)	1.00		1.00	
Medium (11.2–22.1)	61	740.7	38	68.2 (55.3–80.4)	1.23 (0.75–2.00)	0.414	1.24 (0.74–2.08)	0.412
High (>22.1)	82	1,084.7	53	67.5 (56.8–77.8)	1.16 (0.73–1.83)	0.536	1.35 (0.82–2.22)	0.231
Serum lycopene							<i>p</i> for trend	0.269
Low (<19.8)	63	805.3	37	63.2 (50.7–75.7)	1.00		1.00	
Medium (19.8–35.8)	63	827.7	43	73.8 (61.5–84.8)	1.11 (0.71–1.72)	0.651	1.17 (0.73–1.87)	0.51
High (>35.8)	64	842.5	39	64.3 (52.0–76.4)	1.00 (0.63–1.55)	0.962	1.28 (0.79–2.07)	0.316
Serum α -tocopherol							<i>p</i> for trend	0.176
Low (<753.0)	60	731.7	39	67.1 (54.7–79.0)	1.00		1.00	
Medium (753.0–983.9)	63	829.9	40	67.5 (55.2–79.2)	0.91 (0.59–1.42)	0.676	0.96 (0.60–1.53)	0.866
High (>983.9)	67	913.9	40	66.5 (53.9–78.6)	0.81 (0.52–1.26)	0.344	0.96 (0.60–1.54)	0.859
Retinol intake							<i>p</i> for trend	0.892
Low (<190.2)	62	760.7	36	63.5 (50.5–76.4)	1.00		1.00	
Medium (190.2–313.1)	63	840.7	41	70.4 (57.9–82.0)	1.04 (0.67–1.63)	0.854	0.90 (0.53–1.54)	0.704
High (>313.1)	65	874.1	42	66.3 (54.5–77.7)	1.02 (0.65–1.59)	0.94	0.86 (0.48–1.53)	0.61
Carotene intake							<i>p</i> for trend	0.131
Low (<3,281.4)	47	606.4	29	67.7 (52.7–81.9)	1.00		1.00	
Medium (3,281.4–5,042.8)	71	959.6	40	62.1 (50.0–74.2)	0.88 (0.55–1.43)	0.615	0.89 (0.51–1.56)	0.676
High (>5,042.8)	72	909.5	50	70.8 (59.8–81.0)	1.16 (0.74–1.84)	0.515	1.08 (0.60–1.94)	0.804
Vitamin A intake							<i>p</i> for trend	0.134
Low (<2,398.8)	50	676.0	28	63.5 (48.8–78.2)	1.00		1.00	
Medium (2,398.8–3,466.7)	69	934.1	41	63.8 (51.7–75.8)	1.08 (0.67–1.75)	0.755	1.14 (0.65–1.99)	0.654
High (>3,466.7)	71	865.4	50	72.3 (61.3–82.4)	1.42 (0.89–2.25)	0.14	1.47 (0.79–2.73)	0.218
Vitamin E intake							<i>p</i> for trend	0.163
Low (<6.7)	51	631.5	29	61.3 (47.4–75.5)	1.00		1.00	
Medium (6.7–8.7)	62	884.3	39	66.0 (53.6–78.1)	0.98 (0.61–1.58)	0.932	1.38 (0.70–2.71)	0.354
High (>8.7)	77	959.7	51	70.3 (59.3–80.6)	1.16 (0.74–1.83)	0.519	1.44 (0.67–3.12)	0.352

Cox's proportional hazard model showing the hazard ratio for regression in a cumulative 24-month period in non-smokers. The adjusted model was identical to the model used in Table 3. The units of micronutrients are expressed as $\mu\text{g}/\text{dL}$.

Table 5 HR of regression from current smoking CIN1/2 according to the serum micronutrients and nutrient intake questionnaire

	<i>n</i>	Person-months	Events	Cumulative 2-year rate (95 % CI)	Hazard ratio for regression (95 % CI)			
					Unadjusted	<i>p</i> value	Adjusted model	<i>p</i> value
Serum retinol							<i>p</i> for trend	0.43
Low (<55.2)	47	614.0	27	64.0 (49.2–78.6)	1		1	
Medium (55.2–67.9)	38	417.6	24	70.5 (53.4–85.7)	1.29 (0.74–2.23)	0.369	1.54 (0.87–2.76)	0.141
High (>67.9)	57	780.5	21	42.9 (30.1–58.3)	0.60 (0.34–1.06)	0.08	0.54 (0.29–1.00)	0.05
Serum α -carotene							<i>p</i> for trend	0.898
Low (<5.1)	59	751.9	33	62.5 (49.2–75.8)	1.00		1.00	
Medium (5.1–9.7)	53	689.6	22	49.9 (35.3–66.7)	0.72 (0.42–1.24)	0.24	0.85 (0.48–1.53)	0.595
High (>9.7)	30	370.6	17	61.8 (43.6–80.2)	1.04 (0.58–1.87)	0.886	1.23 (0.63–2.39)	0.537
Serum β -carotene							<i>p</i> for trend	0.667
Low (<28.3)	63	788.0	31	58.1 (44.6–72.2)	1.00		1.00	
Medium (28.3–57.6)	53	700.2	27	54.5 (41.1–69.1)	1.02 (0.61–1.71)	0.94	1.07 (0.62–1.86)	0.808
High (>57.6)	26	323.9	14	66.6 (44.5–87.0)	1.06 (0.56–2.00)	0.854	1.04 (0.51–2.14)	0.915
Serum zeaxanthin/lutein							<i>p</i> for trend	0.373
Low (<42.9)	54	640.8	32	63.6 (50.0–77.0)	1.00		1.00	
Medium (42.9–57.3)	52	669.4	26	54.1 (40.4–69.0)	0.79 (0.47–1.33)	0.372	0.88 (0.51–1.52)	0.645
High (>57.3)	36	501.9	14	57.6 (37.9–78.8)	0.55 (0.29–1.02)	0.059	0.76 (0.37–1.53)	0.435
Serum cryptoxanthin							<i>p</i> for trend	0.866
Low (<11.2)	62	727.3	36	67.4 (53.9–80.2)	1.00		1.00	
Medium (11.2–22.1)	47	644.3	20	48.4 (33.9–65.2)	0.63 (0.36–1.09)	0.098	0.72 (0.39–1.31)	0.279
High (>22.1)	33	440.5	16	53.9 (36.6–73.1)	0.73 (0.40–1.31)	0.286	0.85 (0.44–1.64)	0.63
Serum lycopene							<i>p</i> for trend	0.517
Low (<19.8)	43	543.8	21	55.3 (39.9–71.9)	1.00		1.00	
Medium (19.8–35.8)	55	761.7	29	60.8 (46.7–75.1)	0.96 (0.55–1.69)	0.896	0.79 (0.42–1.48)	0.457
High (>35.8)	44	506.6	22	54.4 (39.2–70.9)	1.08 (0.59–1.96)	0.802	0.77 (0.38–1.54)	0.456
Serum α -tocopherol							<i>p</i> for trend	0.042
Low (<753.0)	53	594.2	34	68.8 (55.5–81.4)	1.00		1.00	
Medium (753.0–983.9)	49	718.2	19	43.5 (30.1–59.7)	0.47 (0.27–0.83)	0.009	0.53 (0.27–0.94)	0.03
High (>983.9)	40	499.7	19	66.7 (46.0–86.0)	0.64 (0.36–1.11)	0.114	0.76 (0.42–1.40)	0.383
Retinol intake							<i>p</i> for trend	0.58
Low (<190.2)	50	573.8	29	62.3 (48.3–76.4)	1.00		1.00	
Medium (190.2–313.1)	51	673.9	25	56.5 (42.1–71.9)	0.74 (0.43–1.26)	0.263	0.76 (0.42–1.37)	0.36
High (>313.1)	41	564.4	18	52.3 (36.2–70.6)	0.63 (0.35–1.13)	0.124	0.57 (0.29–1.13)	0.106
Carotene intake							<i>p</i> for trend	0.182
Low (<3,281.4)	64	730.7	34	59.8 (46.9–73.1)	1.00		1.00	
Medium (3,281.4–5,042.8)	43	632.0	22	58.7 (42.7–75.4)	0.72 (0.42–1.24)	0.238	0.71 (0.39–1.31)	0.272
High (>5,042.8)	35	449.4	16	52.9 (35.8–72.2)	0.73 (0.41–1.33)	0.309	0.55 (0.25–1.18)	0.122
Vitamin A intake							<i>p</i> for trend	0.268
Low (<2,398.8)	65	723.6	36	61.9 (49.1–74.9)	1.00		1.00	
Medium (2,398.8–3,466.7)	43	642.5	19	49.1 (34.4–66.2)	0.59 (0.34–1.03)	0.064	0.58 (0.31–1.07)	0.081
High (>3,466.7)	34	446.0	17	60.6 (42.2–79.4)	0.74 (0.42–1.32)	0.307	0.60 (0.28–1.32)	0.208
Vitamin E intake							<i>p</i> for trend	0.567
Low (<6.7)	61	684.0	32	56.7 (44.1–70.1)	1.00		1.00	
Medium (6.7–8.7)	45	720.6	19	49.0 (34.4–66.0)	0.56 (0.32–0.99)	0.047	0.51 (0.25–1.05)	0.066
High (>8.7)	36	407.5	21	67.3 (49.6–83.8)	1.02 (0.59–1.77)	0.947	0.56 (0.23–1.38)	0.211

Cox's proportional hazard model showing the hazard ratio for regression in a cumulative 24-month period in current smokers only. The adjusted model was identical to the model used in Table 3. The units of micronutrients are expressed as $\mu\text{g}/\text{dL}$

Table 6 HR of progression from entire CIN1/2 according to the serum micronutrients and nutrient intake questionnaire

	<i>n</i>	Person-months	Events	Cumulative 5-year rate (95 % CI)	Hazard ratio for progression (95 % CI)			
					Unadjusted	<i>p</i> value	Adjusted model	<i>p</i> value
Serum retinol							<i>p</i> for trend	0.372
Low (<55.2)	128	4,588.2	7	8.7 (3.6–20.1)	1.00		1.00	
Medium (55.2–67.9)	132	5,048.8	17	17.1 (10.8–26.6)	2.25 (0.93–5.44)	0.071	2.35 (0.95–5.77)	0.063
High (>67.9)	131	5,210.1	14	14.3 (8.5–23.7)	1.82 (0.73–4.51)	0.198	2.23 (0.88–5.60)	0.089
Serum α -carotene							<i>p</i> for trend	0.669
Low (<5.1)	127	4,506.6	13	15.4 (8.7–26.2)	1.00		1.00	
Medium (5.1–9.7)	133	4,955.5	17	16.0 (10.0–25.0)	1.21 (0.59–2.49)	0.609	1.08 (0.51–2.31)	0.835
High (>9.7)	131	5,385.0	8	9.6 (4.7–19.0)	0.52 (0.22–1.27)	0.153	0.46 (0.18–1.15)	0.098
Serum β -carotene							<i>p</i> for trend	0.337
Low (<28.3)	129	4,245.0	18	21.8 (13.6–33.9)	1.00		1.00	
Medium (28.3–57.6)	131	5,208.1	7	7.0 (3.2–14.7)	0.32 (0.13–0.77)	0.011	0.28 (0.11–0.71)	0.007
High (>57.6)	131	5,394.0	13	13.2 (7.7–22.3)	0.58 (0.28–1.19)	0.14	0.52 (0.24–1.13)	0.098
Serum zeaxanthin/lutein							<i>p</i> for trend	0.772
Low (<42.9)	130	4,611.4	11	12.1 (6.7–21.4)	1.00		1.00	
Medium (42.9–57.3)	130	5,291.5	17	17.9 (11.2–28.0)	1.37 (0.64–2.94)	0.415	1.58 (0.71–3.53)	0.266
High (>57.3)	131	4,944.2	10	9.4 (5.1–17.1)	0.87 (0.37–2.06)	0.756	0.95 (0.39–2.32)	0.908
Serum cryptoxanthin							<i>p</i> for trend	0.618
Low (<11.2)	129	4,591.6	12	12.2 (6.9–20.9)	1.00		1.00	
Medium (11.2–22.1)	130	4,906.2	16	17.1 (10.6–27.0)	1.26 (0.60–2.67)	0.544	1.37 (0.61–3.06)	0.445
High (>22.1)	132	5,349.3	10	10.5 (5.5–19.7)	0.73 (0.32–1.69)	0.465	0.71 (0.29–1.72)	0.450
Serum lycopene							<i>p</i> for trend	0.286
Low (<19.8)	129	4,827.0	15	17.5 (10.5–28.3)	1.00		1.00	
Medium (19.8–35.8)	131	4,954.6	11	10.0 (5.6–17.6)	0.71 (0.33–1.55)	0.395	0.61 (0.27–1.36)	0.223
High (>35.8)	131	5,065.5	12	13.1 (7.3–22.9)	0.76 (0.36–1.63)	0.48	0.73 (0.33–1.59)	0.428
Serum α -tocopherol							<i>p</i> for trend	0.788
Low (<753.0)	128	5,143.1	11	12.0 (6.6–21.2)	1.00		1.00	
Medium (753.0–983.9)	132	5,052.6	11	13.3 (7.4–23.3)	1.01 (0.44–2.33)	0.983	0.91 (0.39–2.10)	0.820
High (>983.9)	131	4,651.4	16	15.7 (9.3–25.8)	1.60 (0.74–3.45)	0.232	1.87 (0.84–4.19)	0.126
Retinol intake							<i>p</i> for trend	0.666
Low (<190.2)	130	4,778.5	14	14.7 (8.6–24.4)	1.00		1.00	
Medium (190.2–313.1)	130	4,985.2	15	16.7 (9.8–27.7)	1.02 (0.49–2.12)	0.948	1.08 (0.51–2.32)	0.834
High (>313.1)	131	5,083.4	9	9.5 (4.9–17.7)	0.60 (0.26–1.40)	0.239	0.62 (0.23–1.68)	0.346
Carotene intake							<i>p</i> for trend	0.331
Low (<3,281.4)	130	4,578.9	9	10.8 (5.2–21.6)	1.00		1.00	
Medium (3,281.4–5,042.8)	131	4,789.0	16	17.6 (11.4–26.7)	2.02 (0.91–4.46)	0.083	2.30 (0.97–5.42)	0.058
High (>5,042.8)	130	5,479.2	10	11.6 (6.2–21.0)	0.94 (0.38–2.33)	0.901	1.19 (0.41–3.44)	0.746
Vitamin A intake							<i>p</i> for trend	0.493
Low (<2,398.8)	130	4,510.5	11	12.2 (6.3–22.9)	1.00		1.00	
Medium (2,398.8–3,466.7)	131	4,921.0	16	15.1 (9.4–23.9)	1.33 (0.62–2.87)	0.463	1.32 (0.59–2.97)	0.500
High (>3,466.7)	130	5,415.6	11	12.6 (3.8–22.2)	0.84 (0.36–1.95)	0.689	0.92 (0.33–2.54)	0.873
Vitamin E intake							<i>p</i> for trend	0.834
Low (<6.7)	130	4,431.0	12	13.8 (7.5–24.7)	1.00		1.00	
Medium (6.7–8.7)	130	5,128.1	15	14.1 (8.6–22.6)	1.08 (0.51–2.31)	0.842	1.06 (0.44–2.56)	0.892
High (>8.7)	131	5,288.0	11	12.5 (6.8–22.1)	0.78 (0.34–1.77)	0.55	1.00 (0.30–3.38)	0.998

Cox's proportional hazard model showing the hazard ratio for progression over a cumulative 60-month period. The adjusted model was identical to the model used in Table 3. The units of micronutrients are expressed as $\mu\text{g/dL}$.

effects were weaker or not found with a higher level of serum beta-carotene (HR 0.52, 95 % CI 0.24–1.13, $p = 0.098$). In contrast, a high carotene intake did not show an inverse relationship, but rather a non-significant increase in progression (HR 2.30, 95 % CI 0.97–5.42, $p = 0.058$). There was no significant association between other serum micronutrients and risk for CIN progression.

Discussion

The role of environmental factors, including micronutrients and tobacco smoking, in cervical carcinogenesis has been discussed. Smoking status in particular interfered with serum levels and intake of carotenoids as shown in Tables 1 and 2. In smokers, food intake is intrinsically lower than in non-smokers [22]. From the questionnaires, the intake per day of all micronutrients, except retinol and tocopherol, was lower in current smokers than in non-smokers, suggesting an unbalanced diet resulting from either smoking or other lifestyle behaviors (Table 1). Serum levels of alpha-carotene, beta-carotene and cryptoxanthin were inversely correlated with smoking status, but alpha-tocopherol was not correlated with smoking status after adjusting for age, BMI and frequency of alcohol intake (Table 2). These data were consistent with a previous report in which smoking was shown to affect serum beta-carotene levels but to have no effect on alpha-tocopherol levels [23]. Though alpha-tocopherol and beta-carotene are well known as antioxidants, the antioxidant effect of alpha-tocopherol is not due to a reaction with oxygen. In contrast, beta-carotene does react with oxygen. This suggests that there is a difference in the mechanisms of antioxidant reaction [24].

In regression subjects, we expected to find a protective effect from high serum levels or intake of carotenoids; however, neither of these had protective effects. We assume that smoking status modulates dietary intake or serum levels of micronutrients. Therefore, we investigated the association between dietary intake or serum levels of micronutrients and CIN regression, taking into account smoking status (Tables 3, 4, 5). In non-smoking regression subjects, regression was significantly related to the serum levels of zeaxanthin/lutein. This relationship was not found in current smokers. In a similar example, an isoflavone has a protective effect for lung cancer, but the effect is abolished by smoking [25]. It was reported that zeaxanthin/lutein may be a useful marker of intake of leafy vegetables, spinach, green peas, broccoli and seaweed [26]. Zeaxanthin/lutein is chemically more hydrophilic than other carotenoids such as alpha- and beta-carotene, lycopene and beta-cryptoxanthin. The mechanisms of a potential protection against carcinogenesis may include: induction of

apoptosis, inhibition of angiogenesis, enhancement of gap junction intercellular communication, induction of cell differentiation, prevention of oxidative damage, and modulation of the immune system. Serum levels of lutein have been inversely associated with cytochrome CYP1A2 activity, a hepatic enzyme responsible for the metabolic activity of a number of putative human carcinogens [27]. High serum levels of alpha-tocopherol tend to have an inhibitory effect on regression in smokers (Table 4). There is a similar effect in that supplemental vitamin E, presumably causing a high concentration of alpha-tocopherol, is associated with an increased risk of lung cancer, which was confined to current smokers [28]. Alpha-tocopherol is considered to be an antioxidant, but it might act as a pro-oxidant [24].

Though a weak and non-significant protective effect of dietary intake or low serum concentration of beta-carotene has been observed previously [10, 15, 29, 30], we found that a medium serum level of beta-carotene showed a significant protective effect on CIN progression, whereas this protective effect at higher serum levels of beta-carotene was weaker or abolished (Table 6). These data appear to be consistent with in-vitro experiments reporting that very high concentrations of beta-carotene decreased antioxidant and/or induced pro-oxidant effects [31, 32]. Based on epidemiological studies that have shown an association between a low intake of carotenes and human cancers [33], an intervention study was conducted for the prevention of lung cancer [34]. However, it was paradoxically reported that high serum levels of beta-carotene induced by oral supplements promoted lung cancer in male heavy smokers aged 50–69 years. In CIN, oral beta-carotene supplementation did not enhance CIN regression in a randomized, double-blind phase III trial [35]. One explanation for these failures may be that oral supplements induced extremely high serum levels of beta-carotene. Taken together, these data suggest that medium serum levels of beta-carotene may interfere with CIN progression or cancer development.

There was a discrepancy between the results of dietary intake and serum levels of beta-carotene. Endogenous metabolic processes may influence the serum concentrations of micronutrients. In fact, inconsistent results of the serum levels and dietary intake of alpha-tocopherol in patients with prostate cancer, and contradictory results of retinol in patients with cervical cancer, have been reported previously [14, 36, 37]. Additionally, there is limited dietary intake information obtained from questionnaires because of inherent recall bias. We examined the residual confounding factors, including passive smoking, the number of sexual partners, and serum *Chlamydia* IgG antibody, in addition to the adjusted model. Despite confounding by other risk factors included for adjustments, the analyses did not change the conclusion.

To our knowledge, this is the first large-scale prospective cohort study for CIN outcome to report an association between serum levels of antioxidant micronutrients adjusted for potential confounders including CIN grade, HPV genotype, age, total energy intake and smoking. To make our comparisons, we investigated not only serum levels but also dietary intake of micronutrients, despite the fact that food-intake questionnaires contain limited information. It is known that the accuracy of recalling past dietary intake is influenced by current dietary habits [38]. There are inconsistent results between previous case-control and cohort studies. However, our discrepant results did not reach the conclusion that women with CIN received a benefit from consuming a beta-carotene-rich diet. However, not smoking and maintaining high serum levels of zeaxanthin/lutein, presumably by intake of leafy vegetables, spinach, green peas, broccoli, and seaweed, are advantageous for the prevention of cervical cancer.

This study has some potential limitations. We included only CIN patients with an available serum sample for measurement of serum nutrients [18]. The majority of CIN patients already had persistent HPV infection at enrollment in the present study. If these nutrients play an important role in preventing persistent HPV infection, we cannot determine that role in this cohort study. The food intake contains not only the micronutrients being investigated but also other nutrients and mixtures. The incident number of progression cases was small and it was difficult to analyze by smoking status. A large-scale cohort study with a longer period of observation is required to clarify the association between serum levels or dietary intake of micronutrients and the risk of developing cervical cancer.

Acknowledgments The authors thank: Dr. Tadahito Kanda (Center for Pathogen Genomics, National Institute of Infectious Disease, Tokyo, Japan) for his comments on the study design and the manuscript; the late Mr. Masafumi Tsuzuku (Department of Cytopathology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation of Cancer Research, Japan) for his cytological review; many others who facilitated this study; and all of the women who participated in the study. This work was supported by a grant from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (Grant Number 12218102) and in part by a grant from the Smoking Research Foundation.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Syrjnen K, Hakama M, Saarikoski S et al (1990) Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sex Transm Dis* 17:15–19
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al (2007) Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370:890–907
- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N (2002) Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 89:191–199
- Jordan JA, Singer A (eds) (2006) *The cervix*, 2nd edn. Blackwell Publishing Ltd, Malden
- Giuliano AR (2000) The role of nutrients in the prevention of cervical dysplasia and cancer. *Nutrition* 16:570–573
- González CA, Travier N, Luján-Barroso L et al (2011) Dietary factors and in situ and invasive cervical cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer* 129:449–459
- Ghosh C, Baker JA, Moysich KB et al (2008) Dietary intakes of selected nutrients and food groups and risk of cervical cancer. *Nutr Cancer* 60:331–341
- Tomita LY, Longatto Filho A, Costa MC et al (2010) Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. *Int J Cancer* 126:703–714
- Cho H, Kim MK, Lee JK et al (2009) Relationship of serum antioxidant micronutrients and sociodemographic factors to cervical neoplasia: a case-control study. *Clin Chem Lab Med* 47:1005–1012
- García-Closas R, Castellsagu X, Bosch X, González CA (2005) The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer* 117:629–637
- Rock CL, Michael CW, Reynolds RK et al (2000) Prevention of cervix cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 33:169–185
- Steinmetz KA, Potter JD (1996) Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 96:1027–1039
- Mascio P, Murphy M, Sies H (1991) Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr* 53:194S–200S
- Nagata C, Shimizu H, Higashiiwai H et al (1999) Serum retinol level and risk of subsequent cervical cancer in cases with cervical dysplasia. *Cancer Invest* 17:253–258
- Sedjo RL, Papenfuss MR, Craft NE et al (2003) Effect of plasma micronutrients on clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection (United States). *Cancer Causes Control* 14:319–326
- Nagata C, Shimizu H, Yoshikawa H et al (1999) Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case-control study in Japan. *Br J Cancer* 81:1234–1237
- Matsumoto K, Oki A, Furuta R et al (2010) Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. *Cancer Sci* 101:2065–2073
- Matsumoto K, Oki A, Furuta R et al (2011) Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 128:2898–2910
- Takatsuka N, Kurisu Y, Nagata C et al (1997) Validation of simplified diet history questionnaire. *J Epidemiol* 7:33–41
- Yoshikawa H, Kawana T, Kitagawa K et al (1991) Detection and typing of multiple genital human papillomaviruses by DNA amplification with consensus primers. *Jpn J Cancer Res* 82:524–531
- Miller KW, Yang CS (1985) An isocratic high-performance liquid chromatography method for the simultaneous analysis of plasma retinol, alpha-tocopherol, and various carotenoids. *Anal Biochem* 145:21–26
- Tomita LY, Roteli-Martins CM, Villa LL et al (2011) Associations of dietary dark-green and deep-yellow vegetables and fruits with cervical intraepithelial neoplasia: modification by smoking. *Br J Nutr* 105:928–937
- Palan PR, Mikhail MS, Basu J et al (1991) Plasma levels of antioxidant β -carotene and α -tocopherol in uterine cervix dysplasias and cancer. *Nutr Cancer* 15:13–20
- Schneider C (2005) Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res* 49:7–30

25. Shimazu T, Inoue M, Sasazuki S et al (2010) Isoflavone intake and risk of lung cancer: a prospective cohort study in Japan. *Am J Clin Nutr* 91:722–728
26. Ito Y, Shimizu H, Yoshimura T et al (1999) Serum concentrations of carotenoids, alpha-tocopherol, fatty acids, and lipid peroxides among Japanese in Japan, and Japanese and Caucasians in the US. *Int J Vitamin Nutr Res* 69:385–395
27. Ribaya-Mercado JD, Blumberg JB (2004) Lutein and zeaxanthin and their potential roles in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 23:567S–587S
28. Slatore CG, Littman AJ, Au DH et al (2008) Long-term use of supplemental multivitamins, vitamin C, vitamin E, and folate does not reduce the risk of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 177:524–530
29. Giuliano AR, Papenfuss M, Nour M et al (1997) Antioxidant nutrients: associations with persistent human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6:917–923
30. Giuliano AR, Siegel EM, Roe DJ et al (2003) Dietary intake and risk of persistent human papillomavirus (HPV) infection: the Ludwig–McGill HPV Natural History Study. *J Infect Dis* 188:1508–1516
31. El-Agamey A, Lowe GM, McGarvey DJ et al (2004) Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. *Archiv Biochem Biophys* 430:37–48
32. Burton GW, Ingold K (1984) Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science* 224:569–573
33. Peto R, Doll R, Buckley JD et al (1981) Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 290:201–208
34. Alberts D, Barakat R (1994) The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 330:1029–1035
35. Keefe KA, Schell MJ, Brewer C et al (2001) A randomized, double blind, Phase III trial using oral beta-carotene supplementation for women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:1029–1035
36. Weinstein SJ, Wright ME, Lawson KA et al (2007) Serum and dietary vitamin E in relation to prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:1253–1259
37. Kanetsky PA, Gammon MD, Mandelblatt J et al (1998) Dietary intake and blood levels of lycopene: association with cervical dysplasia among non-Hispanic, black women. *Nutr Cancer* 31:31–40
38. Myung SK, Ju W, Kim SC et al (2011) Vitamin or antioxidant intake (or serum level) and risk of cervical neoplasm: a meta-analysis. *BJOG* 118:1285–1291

Distinguishing Between Lymphangioliomyomatosis and Carcinomatous Peritonitis in a Patient With Ovarian Cancer

Case Report

A 48-year-old woman with no notable medical or family history visited our hospital with a complaint of abdominal bloating. An ultrasonography scan showed severe accumulation of ascites in her pelvis, and magnetic resonance imaging revealed a solid mass measuring 15 cm in diameter. The mass was assumed to be ovarian cancer (OC) accompanied by carcinomatous peritonitis.

We performed abdominal total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, pelvic lymphadenectomy, para-aortic lymphadenectomy, and omentectomy as staging laparotomy and debulking surgery for OC. The left ovary measured 15 cm in diameter, and the tumor was present on its surface. The volume of ascites was 8,250 mL, although neither peritoneal metastasis nor carcinomatous peritonitis was noted. A careful examination of the peritoneal cytology, involving the centrifuged pellet from almost all of the ascites, failed to detect any malignant cells. Pathologic examination confirmed that the pelvic mass was OC (endometrioid adenocarcinoma, G1), and the International Federation of Gynecology and Obstetrics stage was Ic(a). No metastasis was detected in the omentum, lymph nodes, and lymph duct or vessels. However, pathologic examination incidentally revealed lymphangioliomyomatosis (LAM) in the lymph nodes and lymphatic vessels (Fig 1). Hematoxylin and eosin staining revealed oval to short spindle-shaped smooth muscle-like cells (LAM cells) aggregating and proliferating in a nodular pattern within lymph ducts and vessels (Fig 1A). The LAM cells were positive for smooth muscle actin, HMB-45 (Fig 1B), estrogen receptor, and progesterone receptor. High-resolution computed tomography of the chest revealed six small (2 to 5 mm), thin-walled cysts in the upper lobes of both lungs before the operation (Fig 2A, arrows). Pathologic examination of the lymph nodes and lymphatic vessels indicated

that the pulmonary cysts were LAM lesions. In addition, a sarcoid-like reaction, which contained noncaseating epithelioid cells, was occasionally detected in regional lymph nodes (Fig 1C). This case did not fulfill the criteria for systemic sarcoidosis, and there was no evidence of metastatic ovarian adenocarcinoma.

Cell count, biochemical analysis, culture, polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis*, and cytologic examination of ascitic fluid were performed for differential diagnosis of the massive ascites. Abdominal ultrasonography and computed tomography were also performed to identify the cause of ascites or findings suggestive of portal hypertension. Bacterial peritonitis, tuberculous peritonitis, and portal hypertension were not considered likely causes. Abdominocentesis was frequently performed postoperatively to prevent abdominal distention and to facilitate peritoneal cytology. No malignant cells were detected after any of these procedures.

This patient was a suitable candidate for adjuvant chemotherapy.¹⁻⁵ Paclitaxel (180 mg/m²) and carboplatin (area under the curve, 6) were administered once every 3 weeks. A severe adverse event (grade 3 neuropathy as per the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0) occurred after three cycles had been administered, and chemotherapy was therefore discontinued.

In this patient, ascites had markedly diminished at 3 months and disappeared at 6 months after the operation. Moreover, lung cysts and pulmonary function did not subsequently worsen. No remarkable changes in either the size or number of cysts were observed 5 years later (Fig 2B, arrows). Figure 3 shows the postoperative changes in pulmonary function expressed as a percentage of predicted forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV1). These pulmonary function tests subsequently improved. The patient remained well 5 years after the operation with neither recurrence nor LAM symptoms.

Discussion

LAM is a rare progressive disease that occurs almost exclusively in women.⁶ Although most patients with LAM demonstrate pulmonary

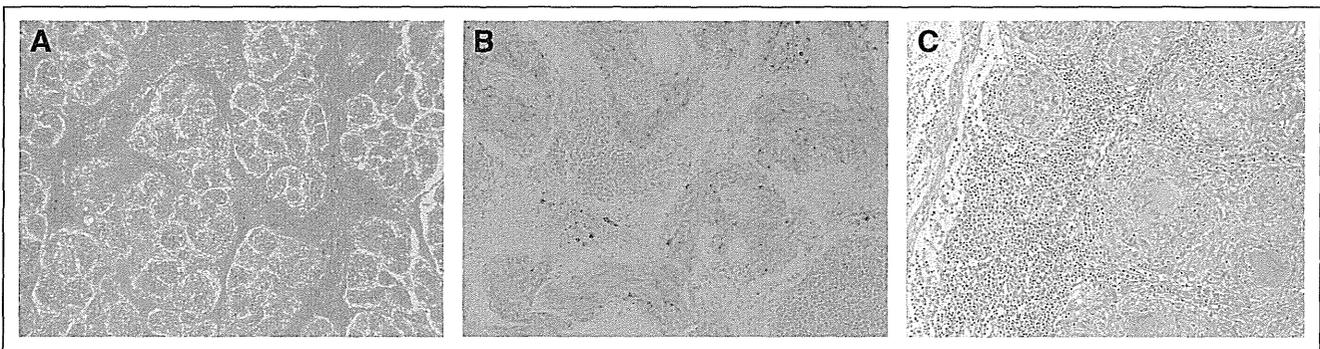


Fig 1.

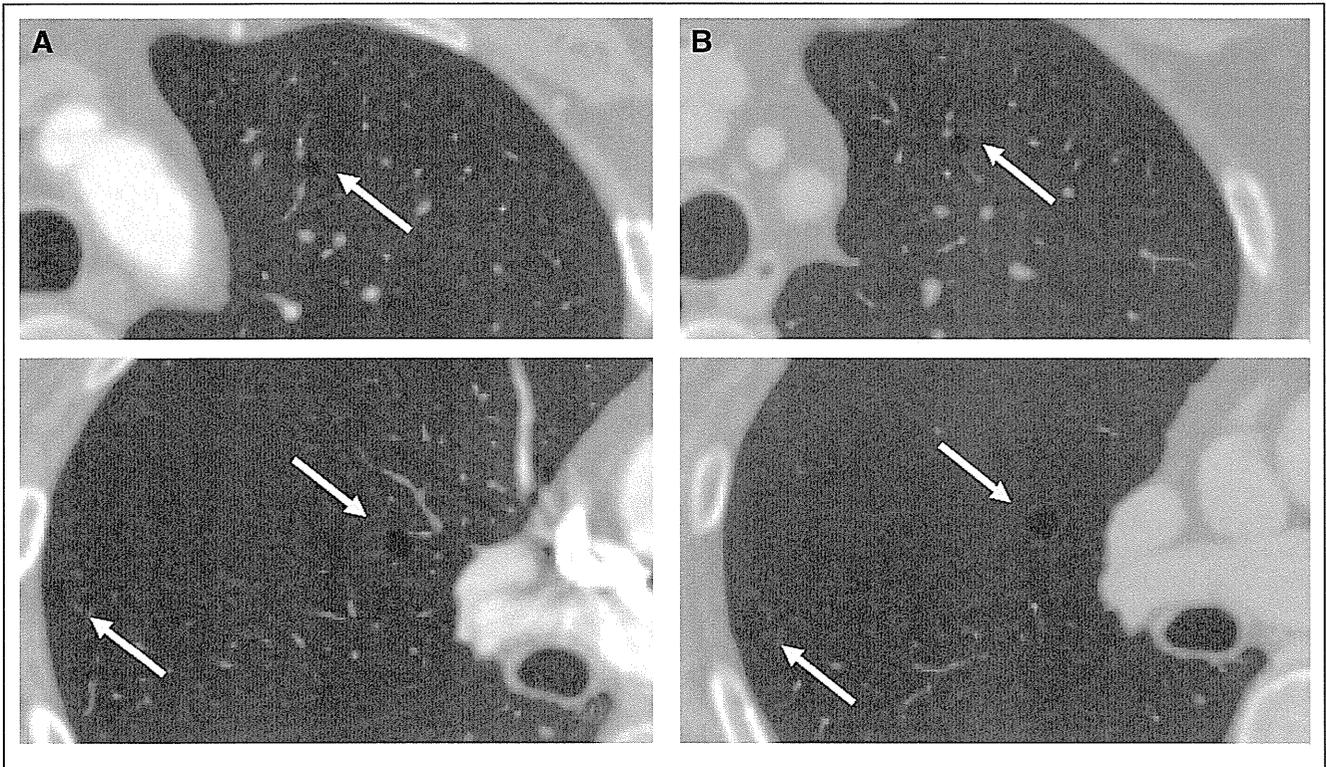


Fig 2.

involvement, patients with retroperitoneal or pelvic involvement at lymph node sites have been reported.⁷ Gynecologic diseases can sometimes display symptoms that are similar to those of LAM when ascites is present, and a careful differential diagnosis is warranted.^{7,8} Furthermore, LAM is occasionally complicated by tuberous sclerosis,⁶ but tuberous sclerosis findings were not noted in our patient.

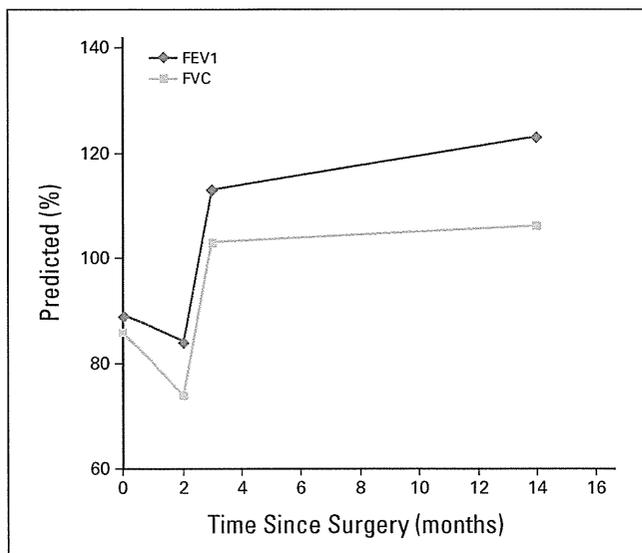


Fig 3.

To date, there is no consensus regarding the most appropriate therapeutic strategies for LAM, although hormone suppression therapy such as oophorectomy, gonadotropin-releasing hormone agonist treatment, or progesterone treatment can relieve the symptoms of this disease. Female sex hormones are probably associated with the occurrence and progression of LAM; thus, hormone suppression therapy has frequently been performed, which reportedly inhibits deterioration of respiratory function and may even stabilize it.^{9,10} Although an effective therapy for reliably preventing the progression of LAM has not been identified, hormone suppression therapy is still administered. LAM frequently occurs in women of reproductive age, and the application of oophorectomy for the treatment of LAM has been strictly limited, given that an attempt must be made to preserve fertility. However, in our patient, oophorectomy was performed as the standard therapy for OC, which in turn resulted in female hormone suppression and apparently contributed to the alleviation of LAM symptoms, improved respiratory function, and reduced ascites. Because the patient was a never-smoker and had no symptoms of Sjögren's syndrome or any other cystic lung disease, we concluded that the cystic lesion in the lung was probably related to LAM.

Recently, a number of clinical trials on sirolimus (rapamycin) for the treatment of OC have been undertaken.¹¹ Sirolimus inhibits the mammalian target of rapamycin pathway and has an immunosuppressive effect, and its efficacy and safety for LAM have also been tested.¹²

OC is often referred to as a silent killer because it is usually only detected in advanced stages, given that the early stages of the disease are frequently asymptomatic. Clinicians should therefore consider the

possibility of LAM in the differential diagnosis of OC and tumors with unknown primary origin, especially when ascites is present.^{7,8} Although Pseudo Meigs' syndrome was a possible cause of ascites accumulation in our patient, it was relatively unlikely because large amounts of ascites are not usually associated with OC. Given that repeated cytologic examinations of the ascites failed to detect any malignant cells and that the lung lesions did not progress, we speculate that the massive ascites accumulation was caused not by OC but by LAM, and that the ascites diminished as a result of the oophorectomy.

Sarcoid-like reaction refers to the development of noncaseating epithelioid cell granulomas in patients who do not fulfill the criteria for systemic sarcoidosis. It is occasionally detected in a variety of malignant diseases, occurring in 4% to 6% of carcinomas, and is most commonly observed in the lymph nodes draining the cancer.^{13,14} However, it has been reported in association with OC in only a few cases.^{15,16}

There are a few reports of LAM in women in whom OC was initially suspected because of massive ascites.⁸ The case presented here may be a rare example of OC coexisting with LAM and sarcoid-like reaction, in which massive ascites resulting from LAM led to the diagnosis of OC. In addition, it demonstrates that oophorectomy may inhibit deterioration of respiratory function and may even stabilize it. Although LAM is rare, we suggest that clinicians should include it as part of the differential diagnosis of massive ascites in women patients.

*Akira Hirasawa, Takashi Sato, Mari Ueno,
Tomoko Akahane, Nobuyuki Susumu, Tomoko Betsuyaku,
and Daisuke Aoki*

School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The author(s) indicated no potential conflicts of interest.

REFERENCES

1. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al: International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial: Two

parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95:105-112, 2003

2. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, et al: International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: A randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:125-132, 2003

3. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al: Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 95:113-125, 2003

4. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al: Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 96:1682-1691, 2004

5. Japan Society of Gynecologic Oncology: Ovarian cancer treatment guidelines 2004. Tokyo, Japan, Kanehara, 2001, pp 12-29

6. Blei F: Lymphangiomatosis: Clinical overview. *Lymphat Res Biol* 9:185-190, 2011

7. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, et al: Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): Clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol* 31:1242-1248, 2000

8. Yamashita S, Nakamura K, Shinozaki H, et al: Lymphangioleiomyomatosis suspected to be a gynecologic disease. *J Obstet Gynaecol Res* 37:267-269, 2011

9. Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF: Treatment of lymphangioleiomyomatosis: A meta-analysis. *Chest* 96:1352-1355, 1989

10. Rossi GA, Balbi B, Oddera S, et al: Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 143:174-176, 1991

11. US National Institutes of Health: Clinical Trials.gov. <http://clinicaltrials.gov/>

12. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al: Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 364:1595-1606, 2011

13. Cohen PR, Kurzrock R: Sarcoidosis and malignancy. *Clin Dermatol* 25:326-333, 2007

14. Brincker H: Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 13:147-156, 1986

15. Volckaert A, Van der Niepen P, De Hou MF, et al: Association of sarcoid like lesions in the bone marrow with an adenocarcinoma of the ovary: Report of a case. *Acta Clin Belg* 41:426-430, 1986

16. Montag TW, Dyer LL, Spirtos NM, et al: Sarcoid-like lesions associated with epithelial ovarian adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 78:978-980, 1991

DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3019; published online ahead of print at www.jco.org on June 10, 2013

[Review Article]

がん領域における研究者主導臨床試験の 安全性情報マネジメント

Clinical Safety Data Management in Investigator-Initiated, Oncology Clinical Trials



秦 友美*¹ 青谷恵利子*¹ 野中 美和*¹
川上 温子*¹ 金津 佳子*¹ 坪井 沙絵*¹
藤原 恵一*² 紀川 純三*³ 落合 和徳*⁴

1 わが国の臨床試験の安全性情報管理

臨床試験において安全性情報を適切に収集することは、試験的治療（試験薬・試験機器・試験的手技など）の安全性の評価を正しく実施するために必須である。また、臨床試験に参加する被験者の保護、ならびに将来その試験的治療が適切に実施されるためにも不可欠である。

現在、本邦の臨床試験は、目的および規制要件（規制を受ける法令や通知、指針等）により、医薬品の承認申請を目的とする治験とそれ以外の臨床試験（研究者主導臨床試験ならびに先進医療）に区別されている。この区別によって、報告対象・報告期限・報告先は若干異なっている。

治験は、医薬品・医療機器の製造販売承認を得ることを目的に実施される臨床試験であり、関係する企業、医師、医療従事者は、安全性情報の管理についても薬事法や「医薬品の臨床試験の実施の基準に

関する省令（GCP 省令）」などの法規を遵守しなければならない。先進医療として実施する臨床試験では、将来そのデータが承認申請資料の一部となりうることを考慮し、厚生労働省の医政局・医薬食品局・保健局が合同で発出した通知¹⁾に基づき、適切な安全性情報の管理を行わなければならない。

治験以外の研究者主導臨床試験においては、「臨床研究に関する倫理指針」などの各種倫理指針²⁾に従うことになる。倫理指針は、研究機関が自主的に遵守することを目的に制定されているため、法的拘束力はない。しかしながら、研究者は指針の枠組みの中で収集ならびに報告が必要となる安全性情報について、臨床試験の内容（疾患や病態の特殊性等）を考慮したうえで、プロトコルや手順書に独自の安全性情報管理手順を定めて試験を実施している。

さらに、この区別は医療機関での試験実施体制にも違いをもたらしており、特に研究者主導臨床試験

*¹北里大学臨床研究機構 *²埼玉医科大学国際医療センター *³松江市立病院 *⁴東京慈恵会医科大学附属病院

Tomomi Hata, Eriko Aotani, Miwa Nonaka, Atsuko Kawakami, Yoshiko Kanazu, Sae Tsuboi: Kitasato Academic Research Organization, Kitasato University; Keiichi Fujiwara: Saitama Medical University International Medical Center; Junzou Kigawa: Matsue City Hospital; Kazunori Ochiai: The Jikei University Hospital

Corresponding author: Eriko Aotani, RN, MSN, CCRP, Kitasato Academic Research Organization, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642

e-mail: aotani-e@insti.kitasato-u.ac.jp

表 1 安全性情報の取扱いに関連する法規

ICH-E2A
ICH-E2D
ICH-GCP (E6)
NCI Guidelines : Adverse Event Reporting Requirements
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号)
医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の内容(中央薬事審議会答申)(平成9年3月13日)
[[「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて]の一部改正等について(平成25年4月4日薬食審査発0404第4号)]
臨床研究に関する倫理指針
先進医療通知(医政発0731第2号, 薬食発0731第2号, 保発0731第7号)(2012年7月31日)
薬事法施行規則等の一部を改正する省令(平成24年12月28日薬食発1228第1号)

では、治験と比べてCRCなどのサポート体制が十分でないために、安全性情報の管理は試験担当医師のみが関与している場合が多い。

また、がん領域の臨床試験では有害事象の評価基準としてNCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) が一般的に用いられているが、CTCAEによる“Grade 評価”と法規による“重篤”の定義をいかにマッチングするかについてこれまでほとんど議論されてこなかったために、研究者間の統一見解が得られていない。

これらの理由から、研究代表者や研究事務局はプロトコル単位で安全性情報の管理手順を確認しなければならない。一方、参加医療機関ではサポート体制が不十分であるにもかかわらず、研究者は研究グループやプロトコルごとに異なる安全性情報の報告手順に個別に対応しなければならない現状にある。

JGOG (Japanese Gynecologic Oncology Group : 婦人科悪性腫瘍研究機構) データセンターでは、2011年より臨床試験の種類別に「関連法規に定められた安全性情報の遵守事項」ならびに「CTCAE と重篤な有害事象 (Serious Adverse Event : SAE) の関係性」を整理して標準化することにより、研究者主導臨床試験の安全性情報管理の確実性と効率性の向上に取り組んでいる。

2 がん領域の研究者主導臨床試験における重篤な有害事象報告体制の現状

がん領域の研究者主導臨床試験の多くは、多施設共同臨床試験グループ主導で実施されている。臨床試験グループでは、各種規制やガイドラインに準じた有害事象報告体制を策定し、それぞれに運用している。詳細な臨床情報の報告を義務づける対象となる重篤な有害事象や報告期限、報告内容等は臨床試験グループごとに若干異なっているのが現状である。それゆえに参加医療機関の研究者は、グループごとに異なる規準と手順に従って当該臨床試験の有害事象報告を行わなければならない。海外の状況をみると、米国ではNCIが定めた規準により、NCIがスポンサーとなるCooperative groupでは共通の有害事象報告を規準に重篤な有害事象報告がなされている。現在、日本にはこのような共通規準が存在しない点は今後の大きな課題といえる。

3 JGOG 臨床試験における重篤な有害事象報告の旧体制 (2011年8月まで)

臨床試験の安全性情報管理に関連する規制の主なものを表1に示す。

北里大学臨床研究機構臨床試験コーディネーティング部は、これまでJGOGの臨床試験をはじめとするさまざまな研究者主導がん臨床試験において、データセンター業務の一環として安全性情報の管理を担当してきた。

JGOG 試験では、ICH-E2A ガイドライン、ICH-E2D ガイドライン、臨床研究に関する倫理指針、NCI Guidelines : Adverse Event Reporting Requirements および日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG) が公開している安全性情報取り扱いガイドライン^{3,4)}などを参考にしながら、2011年8月まで表2に示す規定に則り、安全性情報の収集を行ってきた。

しかし、この規定は「入院」を重篤度の指標としていなかったため、ICH ガイドラインや臨床研究に関する倫理指針に厳密には準拠していなかった。入院の対象となる事象が本邦と欧米で異なることは推測できたが、JGOG がスポンサーとなって日本主導型国際共同試験を実施するにあたり、参加各国の報告要件を満たす必要があった。

表 2 JGOG 臨床試験における報告対象事象 (改訂前)

有害事象		医療機関から データセンターへの 報告と期限	倫理指針による 報告義務
内容	因果関係		
プロトコル治療中もしくは最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡	問わない	急送報告 一次報告：72 時間以内	報告対象
予期されない Grade 4 の非血液毒性	あり	二次報告：15 日以内	報告対象
最終プロトコル治療日から 31 日以降の死亡	あり	通常報告	報告対象
予期される Grade 4 の非血液毒性	あり	15 日以内	報告対象
予期されない Grade 2, 3 の有害事象	あり		一部対象 (重篤事象のみ対象)
永続的または顕著な障害 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん	あり		一部対象 (未知事象のみ対象)
その他重大な医学的事象	あり		一部対象 (未知事象のみ対象)

表 3 JGOG 臨床試験における報告対象事象 (改訂後)

	Grade 1		Grade 2		Grade 3				Grade 4 & 5	
	未知/ 既知	未知	既知	未知		既知		未知	既知	
				*入院/入院 の延期を 要する	*入院/入院 の延期を 要さない	*入院/入院 の延期を 要する	*入院/入院 の延期を 要さない			
関連なし	不要	不要	不要	10 日以内	不要	10 日以内	不要	10 日以内	10 日以内	
関連を 否定できない	不要	10 日以内	不要	10 日以内	10 日以内	10 日以内	不要	**24 時間 5 日以内	5 日以内	

*「入院」の定義：集中治療を要する入院を指し、試験開始前に計画された入院や、被験者の負担を軽減する目的等で計画された入院、検査目的のための入院は除く。

**Grade 4 および 5 の未知の事象については、発生後 24 時間以内に何らかの報告で通知し、5 日以内に報告書の提出を要する。ただし、原疾患の進行による死亡が明らかな事象に対しては、24 時間通知は不要だが、報告書は提出しなければならない。

同時に、2010 年に高度医療評価制度（現在は先進医療 B）を用いた臨床試験を開始したことに伴い、臨床研究に関する倫理指針ならびに先進医療に関する通知に規定されている、個別詳細情報の報告が必要な有害事象が漏れることなく収集できるよう、報告義務のある有害事象カテゴリを変更した（表 3：改訂後）。

4 JGOG 臨床試験における重篤な有害事象報告の新体制 (2011 年 8 月以降)

現在の JGOG における重篤な有害事象報告は、「JGOG 臨床試験重篤な有害事象の取り扱いに関する手順」に則り行われる。2011 年 8 月に制定されたこの手順書では、表 3 に示すとおり報告義務のある

有害事象カテゴリを大幅に変更した。特に重要な変更点は、報告対象事象の定義を「入院を考慮した重篤度」と「CTCAE の Grade 基準」にて明確に区分した点である。この定義については、次項「5 重篤の定義」で解説する。

この手順書に規定された重篤な有害事象のカテゴリは、JGOG 試験の共通テンプレートとして使用され、JGOG 参加医療機関の研究者に対する重篤な有害事象報告対象に関する周知徹底をはかるためにも活用した。すべての JGOG 試験で共通の定義を用いることにより研究者に周知徹底をはかり、報告漏れをなくすることが期待されたが、その効果については定かではない。実際に現在でも、データセンターにおいて提出された症例報告書の内容から重篤な有害

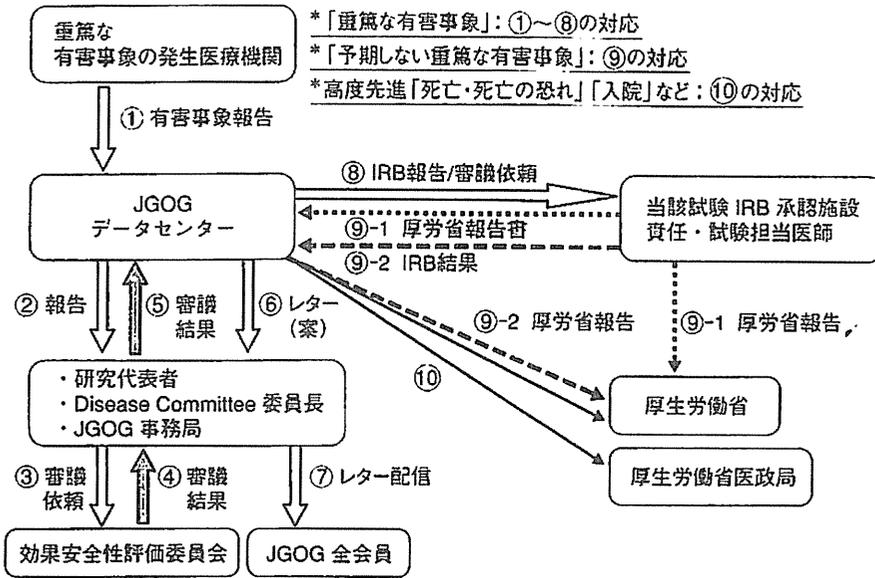


図 1 重篤な有害事象報告フローチャート

事象の報告漏れを発見することがある。

収集された重篤な有害事象情報については、「JGOG 効果安全性評価委員会規程」に則り、当該事象に関する判断の妥当性（因果関係・予見性・重篤性）、試験継続の可否、プロトコルならびに同意説明文書改訂の要否、規制当局への報告要否、研究者への周知の必要性（早急な周知、ラインリストでの周知、報告不要）について審議が行われる。

報告された重篤な有害事象については、研究代表者ならびに JGOG 事務局への報告、効果・安全性評価委員会の審議、すべての研究実施医療機関への情報提供、必要に応じて規制当局への報告完了までを、データセンターが全面的にサポートしている（図 1）。

5 重篤の定義

ICH において、臨床試験における重篤な有害事象は以下のように定義されている（ICH-E2A より抜粋⁵⁾）。

- results in death,
- is life-threatening, (The term “life-threatening” in the definition of “serious” refers to an event in which the patient was at risk of death at the time of the event ; it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe.)

- requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
- results in persistent or significant disability/incapacity, or
- is a congenital anomaly/birth defect.

また、がん臨床試験ではすべての有害事象が CTCAE を用いて報告され、重症度は次の 5 段階 Grade にて定義されている^{6,7)} (Grade 説明文中のセミコロン (;) は「または」を意味する)。

Grade 1: 軽症; 症状がない, または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない

Grade 2: 中等度; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade 3: 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限

Grade 4: 生命を脅かす; 緊急処置を要する

Grade 5: AE による死亡

ICH の重篤度の定義に CTCAE の Grade (重症度) を対比させて考えると、以下のように定義することができる。

- (1) 死に至る (→Grade 5)
- (2) 生命を脅かす (→Grade 4 の非血液毒性)

(3) 治療のための入院もしくは入院期間の延長が必要となる (→Grade 3 以上かつ入院)

ただし、「入院」とは集中治療を要する入院を指し、試験開始前に計画された入院や、被験者の負担を軽減する目的等で計画された入院、検査目的のための入院は除く

(4) 永続的もしくは顕著な障害や機能不全に陥る

(5) 先天異常もしくは生まれながらの欠陥がある

(6) 試験責任医師が医学的に重要な事象と判断する (→未知の Grade 2 または 3 を含む)

がん領域の臨床試験において、このような有害事象のカテゴリ化は米国 NCI スポンサーの臨床試験グループでは一般的に用いられている方法である。

さらに報告対象事象を明確にするために、有害事象の重篤度と重症度について詳細な検討を行った結果を以下に示す。

「(2) 生命を脅かす: is life-threatening」は CTCAE の Grade 4 に相当すると考える。抗がん剤(殺細胞性抗がん剤)を用いた試験では、薬剤の特性により Grade 3~4 の白血球/好中球や血小板減少をはじめとする血液細胞の毒性が起りやすい。しかしながら、多くの血液細胞の毒性は、適切な対症療法を実施すれば生命を脅かす状態に至ることはきわめてまれである。したがって、すべての個別症例の詳細情報を収集することは不要であると判断し、通常の殺細胞性抗がん剤を使用する臨床試験では Grade 5 以外のすべての血液細胞の毒性を報告対象から除外している。

「(3) 治療のための入院もしくは入院期間の延長が必要となる: requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization」は CTCAE の Grade 3 以上に相当すると考える。通常、Grade 3 以上の事象は重篤な有害事象に該当すると考えて問題ないが、有害事象の重症度すなわち被験者の臨床症状の重症度の判断は画一的に判断できない場合がある。たとえば「Grade 3 であるが入院治療を行わなかった」あるいは「Grade 2 であるが入院による治療を行った」という報告がまれに発生することがある。CTCAE では観察された有害事象が複数の Grade の定義に該当する場合には、総合的に判断してもっとも近い Grade に分類する (Nearest match の原則^{6,7)})。研究者はこの考え方に則り有害事象の

Grade を判定するため、このような Grade と入院の不一致が発生することもありうる。

重篤な有害事象として収集が必要な、詳細臨床情報について検討した結果、JGOG では原則として、CTCAE の Grade 3 以上と判定されかつ入院治療を実施した場合のみを、入院による集中治療が臨床的に必要と判断された「重篤な有害事象」とみなすこととした。Grade 2 で入院治療を行った場合には、結果的に入院による治療は行ったが集中治療を要するほどの重症度ではなかったとみなし、原則として報告対象からは除外することにした。この例として、Grade 2 で入院を伴うイレウスや嘔吐等がある。これは、入院が必須でなくとも患者の希望や付き添いがいないため患者の通院が困難な場合など、有害事象の重症度以外の要因によって入院することが少なくないことを考慮したものである。また、なかには Grade 3 の状態であっても臨床的には入院治療が必要なほど重症ではない事象も存在する。この例として、Grade 3 でも入院を伴わない蕁麻疹や斑丘疹状皮膚疹、末梢性感覚ニューロパシー、高血圧、臨床検査値異常 (AST 上昇や ALT 上昇) などがある。ただしこのような場合は、当該医療機関の研究者の事象に対する判断を尊重して、重篤性の判断を行うこととした。

さらに「(6) 試験責任医師が医学的に重要な事象と判断する」と規定することで、研究者が報告を必要と判断したすべての事象は、重篤な有害事象として取り扱うようにしている。これには未知の Grade 2 または 3 の事象を含むものとした。未知の Grade 1 の事象については、重篤な有害事象報告としては情報収集しないが、半年に 1 度の頻度でデータセンターが作成して公開するモニタリングレポートに掲載することとした。

6 規制当局等への緊急報告対象となる有害事象と報告タイムライン

ここでは、規制当局等への緊急報告対象となる有害事象と報告タイムラインについて、指針および通知別にまとめる。

1) 臨床研究に関する倫理指針⁸⁾

第 2, 3 (9) において、「臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象および不具合等が発生した場

合), すなわち「予期せぬ重篤な有害事象 (Suspected Unexpected Serious Adverse Events, SUSAE)」は速やかな報告義務がある。「予期できない」副作用とは、副作用のうち、治験薬概要書に記載されていないもの、または記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものをいう。また、既承認の医薬品等に関わる臨床試験の場合は、治験薬概要書の代わりに添付文書の情報を予期性判断の参考資料にすることができる。添付文書には記載されていないが、臨床試験結果等からすでに発生が規制当局に報告されている有害事象については、プロトコルに明記することにより「予期できる」既知の事象として取り扱うことができる。

2) 先進医療に関する通知¹⁾

第4項の7(5)において、①死に至る又は生命を脅かす症例については、発生を知った日より7日以内に届け出ること、②次に掲げる症例(①に掲げるものを除く。)であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が実施計画書等から予測できないものについては、発生を知った日より15日以内に届け出ること。

ア 重篤な有害事象等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例(ただし、重篤な有害事象等の治療のために入院したが、安静治療等により特段の対応を行っていない場合等は当該症例に該当するが、重篤な有害事象等の検査を行うための入院又は入院期間の延長が行われた場合、重篤な有害事象等が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院が行われた場合等は、当該症例に該当しない。)

イ 日常生活に支障をきたす程度の永続的または顕著な障害・機能不全に陥る症例(先天異常を来すもの、機器の不具合を含む)

ウ ア又はイに掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、①又はア若しくはイに掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例(例: 集中治療を要する症例等)

なお、代替可能なすでに保険収載されている治療法等において同様の重篤な有害事象等が発生することが明らかにされている場合であっても、報告すること。

すなわち、Grade 4, 5 に該当するすべての重篤な

有害事象ならびに「予期せぬ重篤な有害事象 (Suspected Unexpected Serious Adverse Events, SUSAE)」は、それぞれ規定された期日内に報告義務がある。

3) ICH-E2A⁵⁾および ICH-E2D⁹⁾

承認前に得られる安全性情報については ICH-E2A, 承認後については ICH-E2D において、死亡や生命を脅かすものに加えて、被験薬との関連が疑われ (Suspected), 予測できない (Unexpected) 重篤な副作用 (Serious Adverse Reaction) は、「予期せぬ重篤な副作用 (SUSAR)」として、規制当局への報告が義務づけられている。報告期限は、ICH-E2A においては死亡および生命を脅かすものは7日以内、それ以外は15日以内とされている。ICH-E2D においては、すべて15日以内となっている。

これらの規制を遵守して安全性情報を収集し、必要に応じて期限内に当局報告できるように、「JGOG 重篤な有害事象の取り扱いに関する手順」では報告期限のある重篤な有害事象を前述の表3のように定義した。治験以外のいかなる種類の臨床試験(通常の研究者主導臨床試験、先進医療として実施する臨床試験、国際共同臨床試験)においても、当該試験が遵守すべき安全性情報を収集できる統一規準になったと考えている。

この改訂後の JGOG 規定では、臨床研究の倫理指針において報告が必須でない事象 (Grade 2 または 3 の因果関係を否定できない未知で非重篤の有害事象) についても報告対象に含んでいる。そのために、先進医療や国際共同試験でない、いわゆる通常の研究者主導臨床試験においては、より厳しい規定となっているともいえる。しかしながら、研究者の重篤な有害事象に対する認識、さらに「どのような有害事象について速やかな個別詳細報告が必要か」という認識を統一して周知徹底することを重視する、という観点から、試験の種類別に SAE 報告期限のルールを分けるよりも、すべての臨床試験において同じテンプレートで運用できるように規定を統一している。ただし、治験の場合は GCP 省令を遵守した運用としている。

表 4 GOG 試験における主な試験の急送報告対象事象 (AdEERS 報告)¹ (2013 年 5 月現在の運用)

	Grade 1	Grade 2	Grade 2	Grade 3		Grade 3	Grade 4 & 5 ²	Grade 4 & 5 ²	
	Unexpected and Expected	Unexpected	Expected	Unexpected		Expected		Unexpected	Expected
				With Hospitalization	Without Hospitalization	With Hospitalization	Without Hospitalization		
Unrelated Unlikely	Not Required	Not Required	Not Required	7 Calendar Days	Not Required	7 Calendar Days	Not Required	7 Calendar Days	7 Calendar Days
Possible Probable Definite	Not Required	7 Calendar Days	Not Required	7 Calendar Days	7 Calendar Days	7 Calendar Days	Not Required	24-Hours ; 3 Calendar Days	7 Calendar Days

¹第IIおよび第III相試験で試験薬最終投与日から、30日以内に生じた有害事象の報告要件。ただし、CTEP-INDに基づく試験薬の最終投与より30日を越えて生じた、関連の可能性あり、おそらく関連あり、明らかに関連ありの有害事象は以下の報告が必要である。

AdEERSにて発生後24時間以内に通知、3日以内に完全報告書の提出を要するもの：

- Grade 4 および 5 の未知の事象

AdEERSにて発生後7日以内に報告：

- 入院を要する、または入院を延長させる Grade 3 の未知の事象
- Grade 5 の既知の事象

²明らかに病気の進行による死亡は AdEERS 24 時間報告は必要ないが、完全報告書の提出が必要とされる。

7 米国 NCI スポンサーの臨床試験グループにおける重篤な有害事象報告体制

本邦の18医療機関はGOG-Japanとして米国GOG (Gynecologic Oncology Group) が実施する臨床試験に参加しており、北里大学臨床研究機構はGOG-Japan コーディネーティングセンターとして、すべての重篤な有害事象を一元管理している。GOG試験では、米国での規制要件を遵守するように重篤な有害事象報告の対象と手順の要約がプロトコルに記載されており(表4)、その詳細はNCIがスポンサーとなるすべての臨床試験共通のガイドライン⁸⁾として公表されている。

GOGへの重篤な有害事象報告は、自動有害事象急送報告システム(Adverse Event Expedited Reporting System: AdEERS)を用いて行う¹⁰⁾。AdEERSとは、医療機関の研究者やCRCなどの研究協力者が、インターネットを介して電子的に重篤な有害事象に関連する臨床情報や検査データを入力し、瞬時にその情報がGOGの安全性情報担当者ならびに当該試験の研究代表者へ配信され、内容確認ならびに必要なに応じて追加情報が収集された後に、同じシステム上の情報をNCIおよびFDA (Food and Drug Administration)へ送信・共有できるシステムであ

る。GOG試験のみならず、米国NCIがスポンサーとなる臨床試験では、臨床試験の種類を問わず統一システムとして利用されているため、医療機関での認知度は高い。

国内で発生したGOG試験の重篤な有害事象は、まず研究者よりGOG-Japan コーディネーティングセンターに報告される。その後、重篤な有害事象報告書の作成、当該事象のAdEERS報告要否の確認、報告書作成のサポート(期日内報告と記載内容の確認)、NCI/GOGからの追加報告リクエストに関する対応、GOG-Japan 委員長ならびにJGOG事務局への報告、効果安全性評価委員会への報告と審議、すべての試験実施医療機関への情報提供、必要に応じて規制当局への報告完了までの一連の作業を、GOG-Japan コーディネーティングセンターの担当者が支援している。

8 研究者主導臨床試験における安全性情報管理の今後の課題

多くのがん臨床試験の安全性情報管理を担当してきた経験から、研究者および臨床試験グループが今後積極的に取り組まなければならないと思われる安全性情報管理の課題として、4つの側面を強調して

おきたい。

- ①個々の試験単位ではなく、臨床試験グループとして、できるだけシンプルで統一された安全性情報の手順書を整備すること、そしてそれを研究者に周知徹底すること（手順書整備と教育）。
- ②安全性情報管理に関する法規は改正・改訂が行われるため、キャッチアップできる体制を整えること（レギュレーション対応）。
- ③タイムリーに安全性情報を収集・配信するために安全性情報管理のIT化を推進すること（IT化）。
- ④安全性情報担当者を臨床試験の実施医療機関と中央管理機構の両方に配置して、それぞれの役割を明確にすること（責務の明確化とマンパワーの充実）。

ま と め

がん領域では新薬開発や適応拡大への期待が高く、さらに集学的治療のエビデンスを構築する必要があることから、研究者主導臨床試験の実施が不可欠である。がんの臨床試験では疾患そのものの重症度が高く、かつ試験薬剤の毒性が強いという特徴から、他の疾患領域に比べて副作用の発現頻度が高く、重篤な有害事象の発現数も多い。しかしながら、医療機関における研究者主導臨床試験の安全性情報管理に関するCRCなどの支援体制は十分とはいえない。

このような現状において、臨床試験を安全で科学的に実施するには、重篤な有害事象を含む安全性情報を漏らすことなく確実かつ迅速に収集し、必要な情報を全参加医療機関ならびに規制当局へ伝達する「安全性情報の管理体制」の整備が必須となる。まず、安全性情報をタイムリーに漏れなく収集するには、できるだけシンプルに統一された報告手順（報告すべき事象・報告期限・報告書に記載すべき内容等）を規定して研究者に周知徹底することが必要である。そして、医療機関における安全性情報管理の支援体制整備（支援スタッフの確保を含む）にはこれまで以上に積極的に取り組まなければならない。さらに重要となるのは、データセンターなどの臨床試験グループの中央機構の役割である。中央機構には安全性情報担当者を配置し、医療機関に対するきめ細やかなサポートを提供しつつ安全性情報を集約管

理できる人的体制整備、ならびにインターネットなどを活用した安全性情報管理システム開発等を推進する環境整備が望まれる。

抄 録

本邦のがん領域の研究者主導多施設共同臨床試験では、研究グループや個別の研究ごとに若干異なる有害事象の報告規準を用いている。その背景には、日本では試験の目的および規制要件（規制を受ける法令や通知、指針等）によって、治験とそれ以外の臨床試験（研究者主導臨床試験および先進医療）が区別されているために、報告対象となる有害事象・報告期限・報告先が異なることがあげられる。また、がん領域の臨床試験では有害事象の評価基準としてNCI CTCAEが一般的に用いられているが、CTCAEによる“Grade評価”と法規による“重篤”の定義をいかにマッチングするかについてこれまでほとんど議論されてこなかったために統一見解に至っていないことも一因である。

本稿では、北里大学臨床研究機構臨床試験コーディネーティング部がデータセンターの役割を担うJGOGにおける有害事象の報告規定制定の背景とその実施体制を例に示し、がん領域における研究者主導臨床試験の有害事象報告体制整備の重要性について述べた。

文 献

- 1) 厚生労働大臣が定める先進医療および施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて（医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号）（平成24年7月31日）
- 2) 厚生労働省ホームページ（2013年5月20日現在）
<http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyoku/i-kenkyu/index.html> (Accessed May 20, 2013)
- 3) 島田安博ほか. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の臨床安全性情報取扱いガイドライン（改訂版）. 薬理と治療 2001; 29: 937-51.
- 4) JCOG 臨床安全性情報取扱いガイドライン
http://www.jcog.jp/basic_policy_index.html (Accessed May 20, 2013)
- 5) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN

- USE. CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT : DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING E2A. Current Step 4 version dated 27 October 1994
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf (Accessed May 20, 2013)
- 6) Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov>) (Accessed May 20, 2013)
- 7) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語 JCOG 版 (JCOG 日本臨床腫瘍研究グループ)
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev4.html> (Accessed May 20, 2013)
- 8) 臨床研究に関する倫理指針
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf> (Accessed May 20, 2013)
- 9) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT : DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING E2D. Current Step 4 version dated 12 November 2003
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf (Accessed May 20, 2013)
- 10) NCI Guidelines for Investigators : Adverse Event Reporting Requirements for DCTD (CTEP and CIP) and DCP, INDs and IDEs
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/aeguidelines.pdf (Accessed May 20, 2013)

* * *

EXPERT OPINION

1. Introduction
2. Basic concept of i.p. chemotherapy
3. Phase III trials of i.p. for ovarian cancer
4. Reasons why carboplatin was not used for i.p. chemotherapy
5. Reasons why we believe carboplatin will be suitable for i.p. chemotherapy
6. New evidence surrounding i.p. chemotherapy strategies since NCI Clinical Announcement 2006
7. Trial designs of currently ongoing i.p. chemotherapy trials
8. Future directions
9. Expert opinion

informa
healthcare

Principle and evolving role of intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer

Keiichi Fujiwara[†], Shoji Nagao, Eriko Aotani & Kosei Hasegawa

[†]Saitama Medical University International Medical Center, Department of Gynecologic Oncology, Saitama, Japan

Introduction: Intraperitoneal (i.p.) chemotherapy has been extensively studied in the ovarian cancer field. Despite the fact that three large randomized trials that were conducted in the United States showed survival benefit, meta-analysis also showed survival benefit and the National Cancer Institute (NCI) released a clinical announcement recommending i.p. chemotherapy for optimally debulked advanced stage ovarian cancer in 2006, i.p. chemotherapy has not been widely accepted by the gynecologic oncology community, mainly because of its toxicities.

Areas covered: In this review, previously available evidence, new evidence published since the NCI clinical announcement and ongoing clinical trials will be discussed.

Expert opinion: Three currently ongoing randomized Phase III trials will provide extremely important information about whether a less toxic i.p. regimen using carboplatin will be beneficial for patients with advanced ovarian cancer. They are important because it may be possible to solve many of the questions or unmet needs in i.p. chemotherapy by combining these three trials.

Keywords: bevacizumab, carboplatin, dose-dense chemotherapy, intraperitoneal chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, ovarian cancer

Expert Opin. Pharmacother. (2013) 14(13):1797-1806

1. Introduction

In spite of an enormous effort in the past few decades, improvement of the prognosis of epithelial ovarian cancer has been limited. One of the most characteristic features of ovarian cancer is the intraperitoneal (i.p.) spread of disease, even in the early occurrence. Therefore, it has been considered reasonable to administer anticancer agent directly into the i.p. cavity. This approach has been extensively investigated both preclinically and clinically.

The i.p. chemotherapy was first adopted for palliative purposes to control ascites of various intra-abdominal malignancies in the 1950s. Since 1978, i.p. chemotherapy has been used as a form of therapeutic intervention. After extensive Phase I and Phase II trials, three large Phase III trials have been conducted in the United States [1-3], and survival benefit was demonstrated by meta-analysis. However, i.p. chemotherapy has not been adopted as a standard chemotherapy yet.

In this review article, we will discuss the principles and clinical aspects and future perspectives of i.p. chemotherapy for ovarian cancer.

2. Basic concept of i.p. chemotherapy

The primary concept of i.p. chemotherapy is to directly expose the tumor tissue to an extremely high concentration of anticancer agent by perfusing inside the peritoneal cavity. However, some proportion of anticancer agent infused into peritoneal

Article highlights.

- Basic concept of i.p. chemotherapy is reviewed.
- Clinical Trials that showed superiority of i.p. chemotherapy are discussed.
- Pharmacological and clinical evidence to support i.p. carboplatin-based chemotherapy are provided.
- New evidence surrounding i.p. chemotherapy since 2006 are considered.
- Unanswered questions and clinical trial design for the future are discussed.

This box summarizes key points contained in the article.

cavity will go into the capillary blood vessels adjacent to the peritoneum and systemic circulation, and then return to the inner core of tumor tissue through tumor microcirculation [4]. The drug concentration in the inner core of the tumor depends on the drug pharmacokinetics.

The factors that determine the effect of i.p. chemotherapy are as follows [4]:

- 1) direct penetration of anticancer agent into the tumor tissue from the tumor surface;
- 2) diffusion of anticancer agent into the inner core of tumor tissue through systemic blood circulation; and most importantly
- 3) antitumor effect of the agent for ovarian cancer.

Based on these determinant factors, an ideal anticancer agent for i.p. chemotherapy is one that is very systemically effective against ovarian cancer, that penetrates deep into the tumor, and that stays in the peritoneal cavity for prolonged periods as this would result in a low incidence of systemic adverse effects, while providing satisfactory drug concentrations in the inner core of tumor tissue. However, things are not that easy because penetration of anticancer drugs from the tumor surface is limited to a few millimeters. Also, ensuring that the agent remains in the peritoneal cavity for a long time while maintaining a high concentration in the inner core of the tumor is a pharmacologically contradictory phenomenon.

In brief, because of the structure of mesothelium, larger or water-insoluble agents stay longer in the peritoneal cavity but concentration of the inner core of the tumor is low (Figure 1A), whereas smaller molecules or water-soluble agents can go into inner core of the tumor easily but stay for a shorter time in the peritoneal cavity (Figure 1B) [4].

Table 1 shows the list of anticancer agents for i.p. chemotherapy and their molecular mass, water solubility and (peritoneal cavity:plasma) ratio of drug levels. As shown in the Table 1, larger molecular mass and water insolubility correlate well with a larger peritoneal:plasma ratio. As for those agents showing a larger peritoneal:plasma ratio in spite of smaller molecular mass and good water solubility, such as 5-fluorouracil (5-FU), it suggests that those agents are metabolized in the liver through the portal vein.

Since penetration of anticancer agents from the tumor surface is limited, the indication for i.p. chemotherapy should be restricted to the small residual disease if the i.p. chemotherapy is considered to be a regional therapy in the peritoneal cavity. In this setting, the ideal chemotherapy agents are large molecules such as paclitaxel or mitoxantrone. As shown in Table 1, platinum agents, which are the most effective against ovarian cancer, do not stay long in the peritoneal cavity; therefore, these are not suitable for the 'genuine' i.p. chemotherapy. However, these agents can easily enter the systemic circulation and ultimately reach the inner core of tumor tissue. Therefore, i.p. chemotherapy using platinum agents can be hypothesized to be one route of systemic chemotherapy.

3. Phase III trials of i.p. for ovarian cancer

There are eight published comparative studies of i.p. versus intravenous (i.v.) administration for ovarian cancer. Among them, three randomized trials conducted in the United States are the most important because the size of the trials was large enough.

The first randomized trial conducted by South Western Oncology Group (SWOG) and Gynecologic Oncology Group (GOG) 104 was published in 1996 [1]. In this trial, patients with small residual disease (< 2 cm) were randomized to receive six cycles of i.v. cyclophosphamide (600 mg/m²) plus either i.p. or i.v. cisplatin. The dose of cisplatin was 100 mg/m² for both groups, and the treatment was repeated every 3 weeks for six cycles. In the 546 eligible patients, the estimated median survival was significantly longer in the i.p. group (49 months; 95% confidence interval [CI]: 42 – 56) compared to the i.v. group (41 months; 95% CI: 34 – 47). The hazard ratio (HR) for the risk of death was 0.76 (95% CI: 0.61 – 0.96; p = 0.02) in favor of i.p. therapy. Although moderate-to-severe abdominal pain was more frequent in the i.p. group, grade 3/4 granulocytopenia and tinnitus, clinical hearing loss and grade 2 – 4 neuromuscular toxic effects were significantly more frequent in the i.v. group.

At the same time, as this important result was published, the result of the GOG 111 trial was also published [5]. In this trial, it was shown that replacing cyclophosphamide with paclitaxel improved the median survival from 24 (95% CI: 21 – 30) to 38 (95% CI: 32 – 44) months (relative risk = 0.6; 95% CI: 0.5 – 0.8; p = 0.001) in advanced ovarian cancer. Therefore, the consensus at the time was that replacing cyclophosphamide with paclitaxel is more beneficial than applying i.p. administration of cisplatin.

The second i.p. trial was also conducted by GOG and SWOG, and the results were published in 2001 [2]. In this trial, the patients were randomized to either i.v. paclitaxel 135 mg/m² over 24 h followed by i.v. cisplatin 75 mg/m² every 3 weeks for six cycles, or i.v. carboplatin (area under the curve [AUC] = 9) every 28 days for two cycles, then i.v. paclitaxel 135 mg/m² over 24 h followed by i.p. cisplatin at 100 mg/m² every 3 weeks for six cycles. Improved