

皮膚がん

宇原 久 斎田 俊明*

[*Jpn J Cancer Chemother* 29(6): 1074-1080, June, 2002]

はじめに

悪性黒色腫と有棘細胞癌に対する抗がん剤の適正使用のためのガイドライン試案について記述する。この試案は、主として2000年末までの文献に基づいて作成したものであり、今後新しいエビデンスが得られた場合には適宜に改訂される。

I. 悪性黒色腫

1. 化学療法の役割

進行期悪性黒色腫患者に対し、生存期間の延長が期待できる抗がん剤による標準的治療法は、現時点では確立されていない。

エビデンスの質: I

勧告のグレード: A

悪性黒色腫は抗がん剤に対して低感受性であり、進行期症例に対する標準的な治療法と呼べるものは現時点では存在しない¹⁻⁴⁾。進行期悪性黒色腫患者に対する化学療法の施行が、未治療の場合に比べて生存期間の延長効果をもたらすかどうかについては、best supportive care群を対象にした無作為化比較試験が行われていないため、現時点では不明である⁵⁾。

2. 化学療法レジメンと安全性

単剤の化学療法

1) DTIC

2) Temozolomide (TMZ)

悪性黒色腫に対して最も活性を有する抗がん剤はDTICであるが、これによって長期生存が得られることはまれである。最近開発されたTMZは、DTICに比べ生存期間、QOLなどで優れている。

エビデンスの質: I

勧告のグレード: A

悪性黒色腫に対する各種抗がん剤単剤での奏効率は10~20%で、完全寛解はごくまれである¹⁻⁴⁾。最も有効とされる薬剤はDTICで、15~20%の奏効率を示すが、完全寛解率は5%未満で、長期生存は1%程度である⁶⁾。DTICの有害反応は嘔気・嘔吐、血液毒性、肝障害などである。

TMZはごく最近開発された経口投与可能なDTICの誘導体であり、奏効率には有意差はみられないが(TMZ 13.5%; DTIC 12.1%), progression-free survival (中央値: TMZ 1.9 か月; DTIC 1.5 か月: p=0.012) と quality of life (QOL) の維持(12週後のQOLの低下: TMZ 18%; DTIC 42%)においてDTICに勝る⁷⁾。また、治療後の中枢神経系における転移の発現率もDTICより低い(TMZ 10.5%; DTIC 38%)⁸⁾。主な有害反応は血液毒性と嘔気・嘔吐である。

CDDPも悪性黒色腫に比較的活性を有する薬剤だが、DTICに勝るものではない¹⁾。近年開発さ

れた fotemustine (FTM)⁹⁾や TXT¹⁰⁾も効果が期待されたが、DTICを超える成績は得られなかった。

併用化学療法

- 1) DTIC/CDDP/VBLまたはVDS
- 2) BLM/CCNU/VCR/DTIC
- 3) DTIC/ACNU/VCR
- 4) DTIC/BCNU/CDDP/TAM

種々の併用療法が試みられてきたが、生存期間に関し、無作為化比較試験でDTIC単剤を上回る効果が確認されたレジメンは現時点では存在しない。

エビデンスの質: I

勧告のグレード: A

悪性黒色腫に対する併用化学療法については、単施設での第II相試験で有効性が示唆されたレジメンは多いが、その後の無作為化比較試験でDTIC単剤に対して生存期間において差が確認されたものは存在しない^{1-4,11)}。このなかで近年最も注目されたレジメンがTAMを併用するDTIC/BCNU/CDDP/TAMであり、Dartmouth regimenあるいはBCDTと呼ばれる¹²⁾。8件の第II相試験を合わせた384人の患者において奏効率44%、完全寛解率14%という成績が得られている¹³⁾。TAM併用の意義が注目されたが、TAMとプラシーボを用いる無作為化二重盲検試験にて奏効率、生存期間に有意差は見いだされなかった^{14,15)}。Dartmouth regimenとDTIC単剤を比較した無作為化試験は一つあり、奏効率ならびに生存期間に有意差は認められなかった¹⁶⁾。

実地医療で施行可能なレジメン

DTIC/ACNU/CDDP/TAM

エビデンスの質: II

勧告のグレード: B

わが国の現時点で実施可能なレジメンは、DTICの単剤での投与や併用療法ではDTIC/CDDP/VBLまたはVDS、DTIC/ACNU/VCRなどであるが、前述のように十分な効果は得られない。DTIC/ACNU/CDDP/TAM (DAC-Tam療法)はDartmouth regimenのBCNUをACNUに置き換えたレジメンであり、厚生省メラノーマ班会議での検討では奏効率28.6% (6PR/

21)で、奏効期間の中央値は4か月であった¹⁷⁾。過去6か月以内に化学療法施行歴のない患者に限ると46% (6/13例)の奏効率であった。また、CDDPを3日間に分割投与するレジメン¹⁸⁾でも26.5% (1CR+8PR/34)の奏効率が得られている。

注意すべき有害反応は高度の骨髄抑制、特に血小板減少である。DAC-Tam療法は現時点では試験段階にあるレジメンであるので、その適応については慎重な検討と患者への十分な説明が必要である。

生物化学療法

- 1) CDDP/IFN- α /IL-2
- 2) DTIC/BCNU/CDDP/TAM/IFN- α /IL-2
- 3) DTIC/CDDP/VBL/IFN- α /IL-2

化学療法に引き続き、または同時にIFN- α とIL-2を投与するレジメンであり、高い奏効率が報告され、長期生存例もみられる。しかし、無作為化比較試験ではこのような治療法の効果を否定するものと肯定するものがあり、最終結論は出ていない。

エビデンスの質: I

勧告のグレード: B

化学療法剤の投与と同時に、あるいは投与に引き続いてIFN- α とIL-2を投与する方法にて50%前後の高い奏効率が得られ、完全寛解率も10~30%以上と高く、しかも長期生存例が5~10%みられるとして注目されている¹⁹⁻²⁴⁾。

三つの無作為化比較試験の報告がある。Dartmouth regimenのみの群と、これにIFN- α とIL-2を組み合わせた群を比較した試験では奏効率、奏効期間にも有意差はみられず、有害反応はIFN- α 、IL-2併用群で強くみられている²⁵⁾。CDDP/DTIC/TAM群とこれにIFN- α とIL-2を組み合わせた群との比較試験では奏効率、生存期間の中央値ともに有意差を認めなかった²⁶⁾。これらに対しEtonらのDTIC/CDDP/VBL群と、これにIFN- α とIL-2を組み合わせた群を比較した第III相無作為化比較試験では、奏効率 (DTIC/CDDP/VBL群25%; IFN- α 、IL-2併用群48%; $p=0.001$)と奏効期間 (DTIC/CDDP/VBL群2.4か月; IFN- α 、IL-2併用群4.6か月; $p=0.0007$)においてIFN- α 、IL-2併用群が勝つ

ていたと報告されている²⁷⁾。したがって、このような治療法の有用性と意義については現時点では確定していない。これらのレジメンでは、高度の骨髄抑制や低血圧、発熱などの有害反応を生じる。なお、本邦では IFN- α と IL-2 が悪性黒色腫に保険上の適応はなく、薬価も高いため、上述のようなレジメンを施行することは困難である。

3. 化学療法の期間

薬物有害反応が許容範囲内であり、患者の同意が得られれば、増悪が認められない間は同じ化学療法を続ける。

エビデンスの質: IV

勧告のグレード: D

進行期悪性黒色腫のがん化学療法（生物化学療法も含む）をどこまで継続すべきかについてのエビデンスはない。本腫瘍は抗がん剤に対して極めて低感受性であるので、治療により十分な縮小効果が得られない場合でも、病勢の進行が治まっている状態が続けば治療の継続を検討してもよいと思われる。なお、IL-2 単剤による治療については 2 コースで反応しない場合は、それ以上治療を続けても効果は期待できないことが示されている²⁸⁾。

4. 患者選択

抗がん剤治療の適応については、年齢、転移臓器の種類と数、performance status (PS)、血清 LDH 値などを考慮する。

エビデンスの質: II

勧告のグレード: B

進行期悪性黒色腫の予後因子として性、PS、転移臓器の種類と数、血清 LDH 値などが重要であることが示されている。また、これらの因子は抗がん剤治療の効果の発現を予測する因子にもなり得ることが報告されている²⁹⁻³¹⁾。レジメンごとに異なるが、一般に皮膚・皮下転移、リンパ節転移、肺転移はよく反応し、総腫瘍量が少ないほど奏効しやすい。また ECOG の PS が 2 以下の者が適応と考えられ、できれば 0, 1 程度までの者が望ましい。高齢者への対応についての明確なエビデンスはないが、薬剤投与量の調節や抗がん剤治療後の二次癌の発生に注意する³²⁾。

5. Second line の化学療法

進行期悪性黒色腫の second line としての抗がん剤治療は確立されていないが、以下のようなレジメンを用いた報告がある。

1) DTIC/CDDP/IFN- α /IL-2

2) TXT

エビデンスの質: III

勧告のグレード: C

DTIC/CDDP/IFN- α /IL-2 を最進行期の悪性黒色腫 42 例に施行し、奏効率 24% が得られ（いずれも部分寛解）、stable disease も 50% みられたとする報告がある（脳転移には放射線療法を併用³³⁾）。また、TXT を second line の治療薬として用い、13% の奏効率が得られたとする報告がみられる³⁴⁾。

6. 術後補助療法

IFN- α の長期間投与が術後の再発防止と生存期間の延長に役立つ。

エビデンスの質: I または II

勧告のグレード: A または B

T4 (tumor thickness > 4 mm) と N1 の悪性黒色腫患者において、根治術後に IFN- α を大量長期間投与（1日 2,000 万単位静注、5日/週、4週間。その後、1,000 万単位皮下注、週 3 回、11 か月間）すると、対照群（無処置）に比べ overall survival (3.8 年対 2.8 年: $p=0.0237$)、relapse-free survival ($p=0.0023$)、無病生存期間の中央値 (1.7 年対 1 年) と 5 年生存率 (46% 対 37%) に有意差がみられたとする無作為化比較試験の結果が報告され、米国 FDA もこの補助療法を承認した³⁵⁾。しかし、その後の追試験では、無再発 5 年生存率には有意差が認められたが (44% 対 35%)、overall survival には有意差がみられなかったという³⁶⁾。

tumor thickness 1.5 mm 以上の悪性黒色腫の根治術後に比較的低下量の IFN- α を長期間投与する無作為化比較試験がオーストリア (3 週間連日 300 万単位を皮下注後、1 年以上にわたり週 3 回 300 万単位を皮下注)³⁷⁾ とフランス (1 回 300 万単位を週 3 回、18 か月間継続)³⁸⁾ で行われ、いずれも予後の有意な改善が認められている。しかし、WHO 研究グループが N1 (径 3 cm 以下の所属リンパ節転移) の根治的郭清後に IFN- α 300 万単位

を週3回、3年間にわたって投与した無作為化比較試験では、投与継続中は生存曲線に10~12%の上昇がみられたが、投与終了から1年後には有意差が消失している³⁹⁾。術後補助療法としてのIFN- α の有益性については、さらに検討が必要と思われる。

本邦で実施可能な術後補助療法としてDTIC/ACNU/VCR/IFN- β (DAV-Feron)療法がある。

エビデンスの質: IIまたはIII

勧告のグレード: BまたはC

本邦で術後補助療法として頻用されているレジメンである。病期II, IIIの根治術後にDTIC/ACNU/VCRによる併用化学療法を行うと同時に、IFN- β を原発巣の術創部に皮内注射するものである。エビデンスの質は高いとはいえないが、DTIC/ACNU/VCR (historical control) に対しIFN- β の追加により病期IIIで5年生存率に有意差が認められている(65.1%対46.2%)⁴⁰⁾。ただし、この術後補助療法の施行後にDTICあるいはACNUに起因した可能性がある急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の発症が数例報告されているので注意を要する³²⁾。また、IFN- β の単独投与も術後補助療法として用いられている。

7. 免疫療法

悪性黒色腫には免疫療法が有望視されており臨床研究も進められているが、なお実験段階のものである。

エビデンスの質: IIまたはIII

勧告のグレード: B

悪性黒色腫では細胞傷害性T細胞(CTL)に認識される多数の抗原が同定され、そのHLA-class I拘束性と認識されるエピトープも明らかにされている。患者末梢血から得た樹状細胞をこれらの抗原ペプチドや自家腫瘍融解液などで刺激して戻す方法⁴¹⁾や、HLA分子への結合能を高めた改変ペプチドを用いる免疫療法⁴²⁾などにて臨床効果が得られたとする報告もみられる。将来的には有力な治療手段の一つになる可能性があるが、黒色腫細胞からはしばしば抗原分子やHLA分子の発現が消失し、CTLからエスケープするという問題も生じる。これらの点も含めて、今後なお解決すべき課題が少なくない。

II. 有棘細胞癌

1. 化学療法の役割

進行した原発巣(T3, 4 N 0 M 0)と所属リンパ節までの転移には抗がん剤による治療が生存期間延長やQOL (quality of life) の改善に関して意義がある。

エビデンスの質: III

勧告のグレード: B

皮膚有棘細胞癌の進行原発巣あるいは郭清困難な所属リンパ節転移に対し、抗がん剤治療により40~80%の奏効率が得られるとする報告が複数存在する。PEP単独でT3(径5cm以上)に65%の、T4(深部組織浸潤)に40%、所属リンパ節転移に25%の奏効率が報告されている⁴³⁾。また、CDDP/DXRにて病期II(T2, 3 N 0 M 0), III(T4 N 0 M 0, any TN 1 M 0)に58%の奏効率、完全寛解(CR)33%が得られたと報告されている⁴⁴⁾。これらのレジメンでの治療後に外科療法あるいは放射線療法を施行し、長期間完全寛解が得られた症例も報告されている。また、本腫瘍は日光露出部、特に顔面に好発するので、進行原発巣を化学療法で縮小させた後に手術療法を行うことにより(neoadjuvant therapy)縮小手術が可能となるので、QOLの改善という点からも意義がある。

2. 化学療法レジメンと安全性

単剤の化学療法:

1) PEP

2) BLM

3) CPT-11

エビデンスの質: IIまたはIII

勧告のグレード: B

併用化学療法:

1) PEP/MMC

2) CDDP/DXR

3) CBDCA/EPIR

4) CDDP/5-FU/BLM あるいは PEP

エビデンスの質: III

勧告のグレード: B

皮膚有棘細胞癌に対する化学療法の臨床試験は単施設での少数例についての検討が多く、エビデンスの質は高くはない。しかし、症例を適切に選

択して施行すればかなり有用な治療法であることが経験的に広く知られている。上記の単剤、併用療法のうちで第一選択となるのは、効果と有害反応を考慮すると CDDP/DXR (CA 療法) といえる^{44,45)}。CR を含めて高い奏効率が得られ、かつ BLM や PEP のように呼吸器障害の危険性がないため高齢患者が多い本症に用いやすいからである。CA 療法で予想される腎障害の回避と心障害の軽減のために CBDCA/EPIR とする変法も用いられる (C'A'療法)⁴⁵⁾。

呼吸機能に問題がなければ PEP も高い奏効率を示す有用な薬剤である。PEP/MMC (PM 療法) にて少数例でのデータだが 56% という奏効率が報告されている⁴³⁾。CDDP/5-FU/BLM についてはやはり少数例での成績だが、奏効率 85% (CR 31%) と報告されている⁴⁶⁾。

3. 化学療法の期間

薬物有害反応が許容範囲内で患者の同意が得られ、増悪が認められなければ原則として同じレジメンを継続する。ただし、BLM と PEP の呼吸器障害、DXR の心障害の予防のため、原則として BLM は 300 mg 以下、PEP は 150 mg 以下の総量とし、DXR は 500 mg/m² までとする。なお、手術不能な進行原発巣や進行所属リンパ節転移巣が化学療法によって縮小した場合には、根治術の適応についても検討する。

エビデンスの質: III

勧告のグレード: B

皮膚有棘細胞癌の化学療法については、縮小した原発巣あるいはリンパ節転移巣を外科的に切除することにより、長期生存が得られるとする報告がある⁴⁴⁾。遠隔転移病巣についても、化学療法後に残存腫瘍を外科的に切除することも検討される。以上、いずれの場合も化学療法に放射線療法を併用することがある。

4. Second line の化学療法

最初に行った化学療法と異なるレジメンが second line の化学療法となる。

エビデンスの質: なし

勧告のグレード: D

皮膚有棘細胞癌は抗がん剤に中等度感受性の癌腫であり、CA 療法 (あるいは C'A'療法) や PM

療法にてかなり高い奏効率が得られ、QOL も向上することが多いので、これらが進行期皮膚有棘細胞癌の標準的な治療法といえる。したがって、second line の化学療法はこれら以外のレジメンということになるが、他のレジメンも BLM, PEP, CDDP を含むものが多い。CPT-11 は、他の薬剤とは異なる系統に属し、皮膚有棘細胞癌に対しても有効性が報告されている⁴⁷⁾。

文 献

- 1) Garbe C: Chemotherapy and chemoimmunotherapy in disseminated malignant melanoma. *Melanoma Res* 3: 291-299, 1993.
- 2) Balch CM, et al: Cutaneous melanoma. In: *Cancer: Principles & Practice*, 5th ed (ed by DeVita VT, et al), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp 1947-1994.
- 3) Buzaid AC, et al: Systemic chemotherapy and biologic therapy. In: *Cutaneous Melanoma*, 3rd ed (ed by Balch CM, et al), Quality Medical Publishing, St. Louis, 1998, pp 405-418.
- 4) Cacinelli N, et al: What is the most promising strategy for the treatment of metastasizing melanoma? *Exp Dermatol* 9: 439-451, 2000.
- 5) Crosby T, et al: Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD 001215.
- 6) Hill GJ, et al: Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. *Cancer* 53: 1299-1305, 1984.
- 7) Middleton MR, et al: Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 18: 158-166, 2000.
- 8) Summers Y, et al: Effect of temozolomide on central nervous system relapse in patients with advanced melanoma. *ASCO* 1999, abstract No. 2048.
- 9) Jacquillat C, et al: Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 66: 1873-1878, 1990.
- 10) Einzig AI, et al: A phase II study of taxol in patients with malignant melanoma. *Invest New Drug* 9: 59-64, 1991.
- 11) Ahmann DL, et al: Complete response and long-term survivals after systemic chemotherapy for patients with advanced malignant melanoma. *Cancer* 63: 224-227, 1989.

- 12) Del Prete SA, *et al*: Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep* 68:1403-1405, 1984.
- 13) McClay EF, *et al*: Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma. *Semin Oncol* 23:744-753, 1996.
- 14) Rusthoven JJ, *et al*: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 14:2083-2090, 1996.
- 15) Creagan ET, *et al*: Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. *J Clin Oncol* 17:1884-1890, 1999.
- 16) Chapman PB, *et al*: Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 17:2745-2751, 1999.
- 17) 宇原 久・他: 進行期悪性黒色腫に対する dacarbazine, nimustine, cisplatin, tamoxifen 併用療法 (DAC-Tam 療法: cisplatin 1 回投与法) の治療成績. 日皮会誌 110:979-982, 2000.
- 18) 山崎直也・他: Stage IV 悪性黒色腫に対する dacarbazine, ACNU, cisplatin, tamoxifen 併用化学療法. 日皮会誌 109:2123-2128, 1999.
- 19) Khayat D, *et al*: Sequential chemoimmunotherapy with cisplatin, interleukin-2, and interferon alfa-2a for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 11:2173-2180, 1993.
- 20) Richard JM, *et al*: Combination of chemotherapy with interleukin-2 and interferon alfa for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 17:651-657, 1999.
- 21) Legha SS, *et al*: Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 16:1752-1759, 1998.
- 22) Legha SS, *et al*: Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alfa. *Ann Oncol* 7:827-835, 1996.
- 23) Keilholz U, *et al*: The role of interleukin-2 in the treatment of stage IV melanoma: the EORTC melanoma cooperative group program. *Cancer J Sci Am* 6(suppl):S99-103, 2000.
- 24) Chowdhury S, *et al*: New approaches to the systemic treatment of melanoma. *Cancer Treat Rev* 25:259-270, 1999.
- 25) Johnston SR, *et al*: Randomized phase II trial of BCDT (carmustine, cisplatin, dacarbazine and tamoxifen) with or without interferon alpha and interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer* 77:1280-1286, 1998.
- 26) Rosenberg SA, *et al*: Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 17:968-975, 1999.
- 27) Eton O, *et al*: Phase III randomized trial of cisplatin, vinblastin and dacarbazine (CVD) plus interleukin-2 and interferon-alpha-2b versus CVD in patients with metastatic melanoma. ASCO 2000, abstract No. 2174.
- 28) Lindsey KR, *et al*: Impact of the number of treatment on the clinical response of patients who receive high-dose bolus interleukin-2. *J Clin Oncol* 18:1954-1959, 2000.
- 29) Ryan L, *et al*: Prognostic factors in metastatic melanoma. *Cancer* 71:2995-3005, 1993.
- 30) Keilholz U, *et al*: Prognostic factors for response and survival in patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. *Melanoma Res* 6:173-178, 1996.
- 31) Eton O, *et al*: Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol* 16:1103-1111, 1998.
- 32) 宇原 久・他: 悪性黒色腫患者における重複癌についての調査結果. 日皮会誌 110:2123-2126, 2000.
- 33) Proebstle TM, *et al*: Long-term outcome of treatment with dacarbazine, cisplatin, interferon-alpha and intravenous high dose interleukin-2 in poor risk melanoma patients. *Melanoma Res* 8:557-563, 1998.
- 34) Zonder JA, *et al*: Phase II trial of weekly paclitaxel as 2nd line treatment of metastatic malignant melanoma. ASCO 2000, abstract No. 2249.
- 35) Kirkwood JM, *et al*: Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The ECOG Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 14:7-17, 1996.
- 36) Kirkwood JM, *et al*: High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 18:2444-2458,

- 2000.
- 37) Pehamberger H, *et al*: Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma: Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 16: 1425-1429, 1998.
- 38) Grob JJ, *et al*: Randomized trial of interferon alpha-2 a adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases: French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 351: 1905-1910, 1998.
- 39) Cascinelli N: New trends in the treatment of cutaneous melanoma. In: *Melanogenesis and Malignant Melanoma* (ed by Hori Y, *et al*), Elsevier, Amsterdam, 1996, pp 249-255.
- 40) Yamamoto A, *et al*: Clinical study of DAV+ IFN-beta therapy (combination adjuvant therapy with intravenous DTIC, ACNU and VCR, and local injection of IFN-beta) for malignant melanoma. *Int J Immunotherapy* 12: 73-78, 1996.
- 41) Nestle FO, *et al*: Vaccination of melanoma patients with peptide-or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 4: 328-332, 1998.
- 42) Rosenberg SA, *et al*: Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med* 4: 321-327, 1998.
- 43) Ikeda S, *et al*: Peplomycin therapy for skin cancer in Japan. *Drug Exptl Clin Res* 12: 247-255, 1986.
- 44) Guthrie TH, *et al*: Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: Results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 8: 342-346, 1990.
- 45) 鈴木 正・他: 有棘細胞癌および基底細胞癌. *癌と化学療法* 24: 16-22, 1997.
- 46) Sadek H, *et al*: Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 66: 1692-1696, 1990.
- 47) 池田重雄・他: 有棘細胞癌および悪性黒色腫に対する塩酸イリノテカン (CPT-11) の後期第II相臨床試験. *Skin Cancer* 8: 503-513, 1993.