

局所進行子宮頸癌に対する放射線治療と 動注化学療法併用療法

新潟大学医学部放射線医学教室（主任：酒井邦夫教授）

末山 博男・酒井 邦夫・関 裕史・杉田 公
土田恵美子・伊藤 猛・松本 康男

琉球大学医学部放射線医学教室（主任：中野政雄教授）

中 野 政 雄

Combined Intra-arterial Chemotherapy and Radiotherapy
for Locally Advanced Cervical Cancer

Hiroo SUEYAMA, Kunio SAKAI, Hiroshi SEKI, Tadasi SUGITA,
Emiko TSUCHIDA, Takeshi ITOU and Yasuo MATSUMOTO

Department of Radiology, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kunio SAKAI)

Masao NAKANO

Department of Radiology, University of the Ryukyus, School of Medicine
(Director: Prof. Masao NAKANO)

The standard treatment for locally advanced cervical cancer is primarily radiation therapy alone. However, the treatment results, in terms of local control and survival, have not come to an acceptable level. In FIGO stage III, IV, the 5-year survival rate ranged from 35~53% and 0~29%, respectively. An analysis of patterns of failure demonstrated that a majority of patients firstly developed pelvic failure, secondly distant failure. Additionally within the same stage the more the volume increase, the more difficult it becomes to control the lesion.

Thus strategies for improving the treatment results of locally advanced cervical carcinoma are necessary to raise pelvic control rate. In an efforts to improve these results, many

Reprint requests to: Hiroo SUEYAMA,
Department of Radiology, Niigata
University School of Medicine,
1-757 Asahimachi-dori, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1-757
新潟大学医学部放射線医学教室
末山博男

investigators tried combined treatment, such as hypoxic radiosensitizers, hyperthermia, interstitial therapy and fast neutron therapy. Unfortunately these approaches have shown little improvement in local tumor control.

Carcinoma of the cervix has been found to have a moderate chemosensitive tumor. The rationale for using intra-arterial (I-A) chemotherapy is to increase the drug concentration in the tumor tissue and to decrease the systemic toxicity. There are two fashions in I-A chemotherapy. Many reports indicated that I-A chemotherapy with neoadjuvant or concomitant modality produced good initial response but there were few reports that I-A chemotherapy improved survival.

To evaluate the role of I-A chemotherapy in the management of advanced cervical carcinoma, the further study and an extended observation period are needed.

Key words: Intra-arterial chemotherapy, Radiotherapy, Locally advanced cervical cancer
動注化学療法, 放射線治療, 進行子宮頸癌

はじめに

早期の子宮頸癌は、手術であれ放射線治療であれ何れの治療法でも高い局所制御率と良好な生存率が得られる。一方、進行期子宮頸癌では専ら放射線治療が選択されるが、近年の放射線治療装置や線量分布計算機等の周辺機器の改良、進歩にもかかわらず、治療成績はこの十数年余り改善されていない。その治療結果を表1に示す。FIGO分類による病期Ⅲ、Ⅳの5年生存率はそれぞれ35～53%、0～29%である^{1)～7)}。再発様式は、大多数は局所不制御によるものであり、次いで遠隔転移となる^{1)～7)}。病期Ⅲbの局所再発率は24～48%、病期Ⅳaのそれは33～100%と高率である。さらに、同じ病期であっても表2に示したように、腫瘍容積が増加すればするほど

局所制御はより困難となり、生存率も低下する^{8)～11)}。また遠隔転移の発現も比較的多いが、その発生率は局所制御と相関するという報告がある¹²⁾。すなわち、局所制御の失敗が遠隔転移の発現を促進するというのである。

したがって、予後不良な局所進行子宮頸癌の治療成績を改善するには、第一に局所制御率の向上を図る必要がある。この場合単純な放射線線量の増加で対処すると、腸管・膀胱の障害発生が増加するのみで、therapeutic gainの向上は得られず、何らかの併用療法が必要であることが示唆される。このため、高圧酸素療法¹³⁾・組織内照射¹⁴⁾・温熱療法¹⁵⁾・放射線増感剤¹⁶⁾・高LET放射線¹⁷⁾、化学療法等さまざまな併用療法が施行されているが、前5者は骨盤内制御率や生存率に関して放射線治療単独に

表1 子宮頸癌 ⅢB, ⅣA 病期に対する放射線治療単独成績

著者(発表年)	腔内照射	病期 ⅢB				病期 ⅣA			
		症例数	5年生存率(%)	局所再発率(%)	遠隔転移発現率(%)	症例数	5年生存率(%)	局所再発率(%)	遠隔転移発現率(%)
Perez (1983) ¹⁾	LDR	212*	44	35.8	39.6	16	0	75	74.9
Montana (1986) ²⁾	LDR	155	35	47	26				
Okawa (1987) ³⁾	LDR	160	53.3	41.3	—	36	29.2	46.7	—
Arai (1991) ⁴⁾	HDR	515	52.2	24	23	74	24.1	33	30
	LDR	143	46.5	31	21	21	28.6	57	33
Selke (1991) ⁵⁾	HDR	54	45	48	24	6	0	83	16.5
Choy (1993) ⁶⁾	LDR	112	51.5	35.7	26.8	10	0	100	10
Teshima (1993) ⁷⁾	HDR	147*	47	33	22				
	LDR	82*	45	46	22				

LDR: 低線量率腔内照射, HDR: 高線量率腔内照射, *: Ⅲ期全体を含む

表 2 子宮頸癌Ⅲ期症例における腫瘍容積別による放射線治療成績

報告者(発表年)	腫瘍容積	症例数	局所再発率 (%)	5年生存率 (%)
荒居 (1985) ⁸⁾	小	121	11.6	—
	中	98	24.5	
	大	423	31	
大川 (1990) ⁹⁾	小	39	15	70.5
	中	63	17	62.2
	大	41	61	25.9
Perez (1992) ^{*10)}	小	57	28	55
	中	222	45~50	>35~40
	大	10	62	
杵木 (1993) ¹¹⁾	小	102	16	67
	中	145	24	50
	大	119	44	32

*：10年局所再発率・無病生存率

比し明らかな改善がみられず、普遍的な治療法として支持されるに至っていない。化学療法は当初根治療法後の遺残例や再発例に使用されていたが、新しい抗癌剤の開発、投与方法の進歩により、子宮頸癌新鮮例が中等度の化学療法感受性を持つことが明らかにされ¹⁸⁾¹⁹⁾、現在では局所進行癌に対する併用療法の中心になりつつある。しかし、一次効果の改善は著しいが、その効果期間は一般に短い。また遠隔成績の改善を認めるに至らず、化学療法の至適投与方法に関しては未だ研究段階といえる。

動注化学療法（以下、動注と略）は、腫瘍の栄養動脈より直接薬剤を投与するため腫瘍組織内に高濃度の薬剤分布を得ることで抗腫瘍効果の増強が図られ、first circulation の影響により全身組織へ流出する薬剤濃度が低下するため副作用の軽減が得られるという利点を有し、化学療法の効果を高める。動注は子宮頸癌に対しても比較的早期から試みられてきた²⁰⁾。本稿では局所進行子宮頸癌に対する動注療法と放射線治療の併用療法について、特に静注法との比較検討を行いながら概説することにする。

動注と放射線治療の併用療法

1) 子宮頸癌に対する動注の概観

動注に使用される動脈は、腹部大動脈、内腸骨動脈、子宮動脈があり、腫瘍の進展状況と目的によって適切な動脈が採択される。一般的には、原発巣および子宮旁結合織への腫瘍浸潤を考慮して、両側の内腸骨動脈に選択的にカテーテルを挿入することが多く、原発巣が巨大腫瘤を有する場合には、超選択的に子宮動脈にカテーテルを挿入することもある。腹部大動脈へのカテーテル留置

は、動注の主旨から外れることが多く、余り用いられない。

手技的には Seldinger 法により目的とする動脈へ挿入するか、外科的手技を用いて挿入する。

動脈内のカテーテル留置には、一時的留置とリザーバを利用する持続的留置法がある。後者の手技はやや煩雑であるが、リザーバを一旦皮下に埋没させると静注と同じくいかなる注入速度の調整も可能となるのが大きな利点となる。

動注に使用する抗癌剤は、子宮頸癌に感受性を有する薬剤が選択される必要がある。再発症例や Phase I, II 試験で確かめられた化学療法剤単剤による効果を表 3 に示す。単剤で使用する場合は、比較的有效性の高い薬剤である CDDP や 5-Fluorouracil (5-FU) が用いられることが多い²¹⁾。これらの薬剤はまた放射線増感効果を有するため、放射線治療と同時併用する場合より有効となる。しかし単剤では奏効率が低いため、静注法では特に多剤併用が頻用されており^{22)~28)}、その組み合わせによる奏効率の比較を表 4 に示す。

動脈への注入方法は、one shot 法と持続注入法があり、主として使用する抗癌剤の種類とカテーテルの留置法により決定される。例えば濃度依存性薬剤である Adriamycin, Mitomycin-C は one shot で、時間依存性薬剤である 5-FU は持続注入が行われている。CDDP は濃度依存性薬剤であるが、時間依存性をも併せ持った

表 3 子宮頸癌に対する化学療法単剤の効果

薬 剤	症例数	奏効率 (%)
アルキル化剤		
Cyclophosphamide	251	15
Cholorambucil	44	25
Ifosfamide	84	29
重金属剤		
Cisplatin	785	23
Carboplatin	175	15
Iproplatin	177	11
抗生物質		
Doxorubicin	205	16
Bleomycin	172	10
Mitxantrone	26	2
代謝拮抗剤		
5-Fluorouracil	142	20
Methotrexate	96	18
6-Mercaptopurin	18	5
植物アルカロイド剤		
Etoposide	31	0
Vincristine	55	18
Vinblastine	20	10
Vindesine	21	24

文献21)より一部改変

表 4 子宮頸癌に対する neoadjuvant 多剤併用化学療法の効果

報告者 (発表年)	レ ジ メ ン	症例数	奏効率 (%)
Symonds (1989) ²²⁾	CDDP 50 mg/m ² day 1, 14 BLM 30 mg day 1 VCR 2 mg q 28 days×1	51	53
Bonomi (1989) ²³⁾	CDDP 50 mg/m ² day 1 5FU 1,000 mg/m ² day 1~5 q 23 days×3 (median)	55	21.8
Lalra (1990) ²⁴⁾	CDDP 50 mg/m ² day 1~5 Ifosfamide 1.5 mg/m ² day 1~5 q 28 days×2.7 (mean)	24	63
Rabinovich (1991) ²⁵⁾	CDDP 50 mg/m ² day 1 VCR 1.4 mg/m ² day 1 BLM 25 mg/m ² day 1~3 q 10 days×3	31	23
Park (1991) ²⁶⁾	CDDP 100 mg/m ² day 1 5FU 1,000 mg/m ² day 1~5 q 3 weeks×3	113	86.7
Panici (1991) ²⁷⁾	CDDP 40 mg/m ² day 1~5 BLM 15 mg day 1, 2, 8, 9 q 28 days×1	26	88
Eddy (1993) ²⁸⁾	CDDP 50 mg/m ² day 1 VCR 1 mg/m ² q 10 days×3	34	82

CDDP : cisplatin, BLM : bleomycin, VDCR : vincristine, 5FU : 5-fluorouracil

め、何れの注入法でも有効性が期待できる。後者の留置法別では、一時的法は one shot, 持続的法は何れの注入法でも可能である。

動脈内に留置したカテーテルから薬剤が目的とする部位へ正確に灌流していることを確認する方法としては、^{99m}Tc-MAA を使用して局所血流分布を測定する方法 (図 1) と造影剤を注入し CT (図 2) や DSA を利用する方法があり、これらは何れも動脈内のカテーテルを經由して投与する。

2) 動注と放射線治療とのタイミング

局所進行子宮頸癌に対する動注療法は根治的治療、この場合主として放射線治療であるが、の时期的関わりにおいて、(1) 照射前 (neoadjuvant), (2) 照射と同時併用 (concomitant) に 2 大別される。それぞれの利点と欠点を表 5 に示す。これらは静注を用いた場合でも全く同様である。

3) 動注療法の適応と効果

現在までに報告されている動注療法の治療成績を表 6 に示す。子宮頸癌に対する動注療法は、手術や放射線治療後の骨盤内再発症例に姑息的治療として施行されることもある^{29)~31)}。再発症例を対象とした場合、腫瘍の栄養動脈が内腸骨動脈領域を越えていることも多く、この場合投与経路として腹部大動脈や総腸骨動脈が選択され

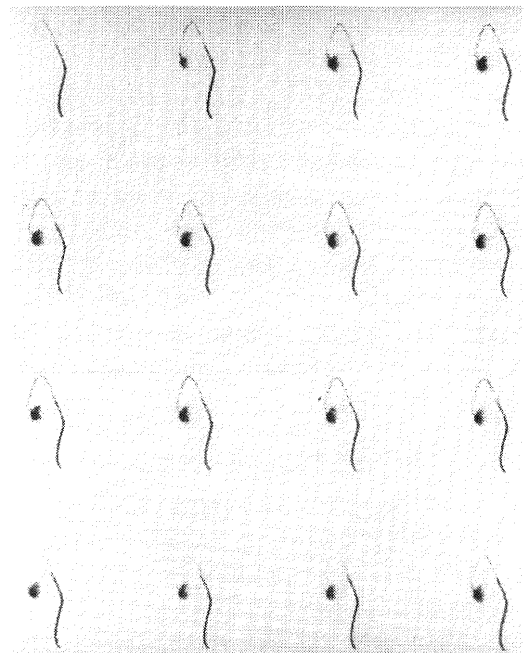


図 1 ^{99m}Tc-MAA RI angiogram による局所血流分布の確認

Ⅲ b 症例：右子宮動脈より RI が腫瘍に集積していることを確認する。

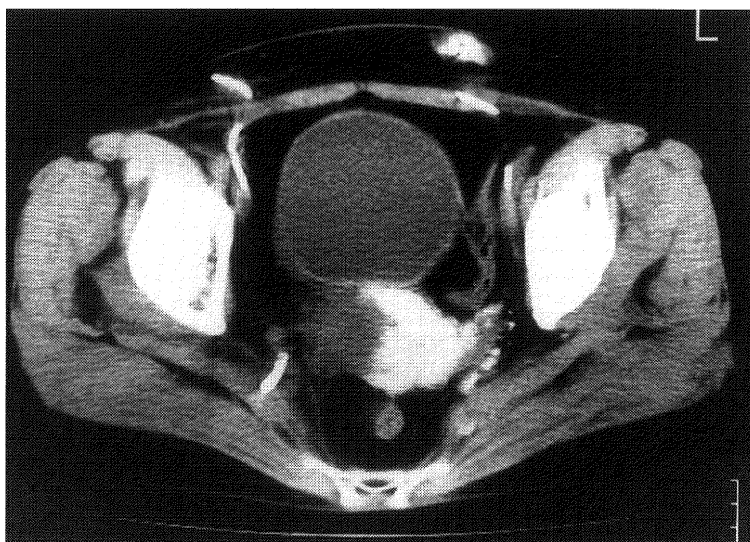


図 2 CT による局所血流分布の確認

Ⅲ b 症例：両側内腸骨動脈にカテーテルを留置。リザーバーを通して左側内腸骨動脈に造影剤を注入する。CT にて子宮の左側のみが濃染されることを確認する。次いで同様の手順で右側も確認する。

表 5 照射前化学療法 (neoadjuvant) と放射線同時化学療法 (concomitant) の長短所比較

	照射前化学療法	放射線同時化学療法
利点	<ul style="list-style-type: none"> 放射線や手術によって脈管系が障害されていないため、腫瘍への薬剤到達性が良好 全身状態や骨髄機能が良好のため、薬剤の full dose 投与が可能 腫瘍容積の縮小と低酸素性細胞の減少により、放射線感受性が増加する 不顕性微小転移の根絶が可能 化学療法のみの評価が可能 	<ul style="list-style-type: none"> 放射線治療の遅れがない 治療期間が延長しない 相乗効果が期待できる
欠点	<ul style="list-style-type: none"> 放射線治療の開始が遅れる 全治療期間が遷延する 副作用が増加する 化学療法が奏効しない場合、腫瘍増大の可能性はある 薬剤耐性の腫瘍細胞残存の可能性はある 	<ul style="list-style-type: none"> より重篤な副作用発現の可能性はある

る。また、動注目的も症状緩和であることもある。したがって、腫瘍の縮小程度を効果判定基準にすると、一般に奏効率は低くかつ生存期間延長の寄与も少ない。再発例のうち術後再発と照射後再発とを比較すると、Scarbelliらは前者は動注での奏効率が100%であるのに対し後者は55%と報告し、統計学的有意差を認めている³²⁾。このことは、手術より放射線治療の方が脈管系の破綻に、

より影響を与えるためであろう。以上のことより、動注を再発症例に施行する場合には、cost-benefitの問題、手技の煩雑さ、前治療の内容、動注の副作用等を勘案して、適応と目的を厳格にして施行すべきであろう。

一方新鮮例に対して、最近では根治的治療の一環として照射前または同時併用として動注を施行することが多くなっている³³⁾⁻³⁷⁾。この場合の動注の適応は、放射線

表6 子宮頸癌に対する動注療法

報告者 (年)	薬 剤	対象・ 症例数	照射前 or 同時併用	奏効率 (%)	根治治療	治療効果
Morrow ²⁹⁾ 1977	BLM 20 mg/m ² /week	再発16例		2/16(12.5)		生存期間平均値7月
Swenerton ³⁰⁾ 1979	VCR 2 mg, BLM 90 mg, MMC 20 mg/m ²	再発20例		3/20(15)		生存期間中央値30週
Carlson ³¹⁾ 1981	CDDP 120 mg/m ²	再発6例 新鮮3例		2/6(33) 1/3(33)		PR 3例の生存期間平均値13月 NC 6例の生存期間平均値7月
Falappa ³³⁾ 1986	MTX 10 mg/day ×8~12 ADM 10 mg/day ×8~12 CDDP 20 mg/m ² ×6~15	新鮮32例	照射前	9/32(37.5)	照射 16例 照射+手術 4例	
Romanini ³⁴⁾ 1986	MTX 6 mg/m ² day 1~15 CDDP 40 mg/m ² day 4 BLM 6 mg/m ² day 1,8,15	新鮮5例	照射前	4/5(80)	照射+手術 2例 照射 3例	
Scarbelli ³²⁾ 1987	Peptichemio 20 mg/day ADM 10 mg/day CDDP 20 mg/day q 5 days×3~7	再発13例 新鮮12例	照射前	21/25(84)	手術+照射18例 照射 3例	
Patton ³⁵⁾ 1991	CDDP 100 mg/m ² MMC 10 mg/m ² BLM 30 mg/m ² VCR 2 mg q 3~4 w×1~3	新鮮46例*	照射前	35/46(79)	照射46例	局所遺残・再発率 43.5% 遠隔転移発現率 21.7% 生存期間中央値18月 5年生存率30%
Rettenmaier ³⁶⁾ 1988	CDDP 4.78~6.42 mg/day ×4~22 w	再発2例 新鮮7例	同時併用		照射7例	新鮮例の71%が12~60週無病生存
LaPolla ³⁷⁾ 1990	CDDP 100 mg/m ² day 1,25,45 FUDR 300 mg/m ² day 2,26,46	再発2例 新鮮1例	同時併用	3/3(100)	照射3例	新鮮例の1例は局所再発は無いが、合併症で6月死亡 再発例の1例は局所再発で14月死亡

MMC: mitomycin C, MTX: methotrexate, ADM: adriamycin, FUDR: 2-deoxy-5-fluorouridine

*3例の陰癌を含む

治療単独では局所制御が困難と考えられる巨大腫瘍を有する症例や進行病期症例が対象となり、何れも病巣が骨盤内に止まっていることが必要条件となる。巨大腫瘍の定義は施設・報告者によってかなり異なる。Soumamiらは頸部腫瘍の直径で4cm以上³⁸⁾、Perezらは5cm以上³⁹⁾、Weemらは6cm以上⁴⁰⁾と規定しているが、MD Anderson病院ではendocervical型に限り直径6cm以上⁴¹⁾としている。

neoadjuvantとしての動注療法は大きな腫瘍容積の減量を目的として、その後の放射線治療を容易に施行さ

せるためである。表6によると、Fallapaらの報告を除き³³⁾、76~100%と高い奏効率が得られている。しかし、問題は動注での高い奏効率がそのまま遠隔成績の改善に繋がるかどうかである。動注例では長期観察した報告が少なく、Pattonらは5年生存率を30%と報告しているが遠隔成績の改善を認めていない³⁵⁾。末山らも腫瘍径5cm以上の症例に対し照射前にCDDPを子宮動脈より注入することで5年生存率52%と報告しているが、放射線治療単独症例との比較では前者に優位な傾向を認めるものの有意差を認めるに至っていない⁴²⁾。

表 7 局所進行子宮頸癌に対する放射線化学療法（静注）同時併用の治療成績

報告者（発表年）	症例数	レジメン	照射後の CR 率(%)	局所再発率 (%)	%生存率
Ludgate (1988) ⁴⁸⁾	38	MMC 10 mg/m ² day 1 5-FU 1,000 mg/m ² day 2~5, 21~24	76	11	55 (3年)
Thomas (1990) ⁵⁰⁾	200	5-FU 1,000 mg/m ² the first and last 4 days +-MMC 6 mg/m ² day 1, 35	—	33	54 (3年)
Heaton (1990) ⁵¹⁾	29*	CDDP 60 mg/m ² day 1 5-FU 600 mg/m ² day 1~4	66	41	38 (5年)
Nguyen (1991) ⁴⁹⁾	38	MMC 10 mg/m ² day 1, 30 5-FU 1,000 mg/m ² day 1~4, 30~33	80	16	55 (4年)
Souhami (1993) ³⁸⁾	50	CDDP 30 mg/m ² /week	88	26	65 (44月)

*9例の再発例を含む

翻って静注による neoadjuvant を参照する（表 4）と、奏効率にばらつきはあるが、比較的高い奏効率が得られている。しかし長期観察し、予後の改善を認めたとする報告は少ない²⁶⁾。さらに、最近局所進行子宮頸癌に対し無作為割付法による照射前静注化学療法併用と放射線単独治療を比較した治療結果が報告されているが、それらによると照射前化学療法の有用性が否定されている⁴³⁾⁴⁴⁾。この理由として、化学療法の過度の副作用、accelerated repopulation⁴⁵⁾ が考えられており、照射前に動注化学療法を施行するにあたって留意する必要がある。今後、照射との併用による静注 neoadjuvant 法でその効果を発揮するには、短期間で高い CR 率が得られる新しい抗癌剤の開発や投与方法の進歩が望まれる。

照射と動注同時併用による報告は neoadjuvant 法よりさらに少ない³⁶⁾³⁷⁾。カテーテルの留意には持続法が用いられ、リザーバーを使用することもある。理論的には、この方法は CDDP や 5-FU を腫瘍内に高濃度に作用させることで、抗腫瘍効果の増強とともに腫瘍組織に対する放射線増感効果が期待される。一方副作用の面では、放射線耐容量が低い小腸組織を始めとする腫瘍に隣接する正常組織の増感効果に関する説明がなされておらず、最大の検討課題は、腫瘍に対する相乗効果を相殺する副作用を惹起する危険がないかどうかである。静注法で CDDP を同時併用すると腸管の晩期障害が増加するという報告³⁸⁾もあり、副作用に関しては静注法よりも重篤と予想される動注法では、急性期晩期を問わず副作用の発現防止に十分注意を払う必要がある。2報告の一次効果は良好であるが³⁶⁾³⁷⁾、遠隔成績については触れられていない。したがってこの評価は現在のところ定まった見解に到達しておらず、更に真剣な検討を続ける

必要がある。

一方、静注と照射の同時併用は肛門癌⁴⁶⁾や食道癌⁴⁷⁾の成功に刺激され、現在精力的に研究が進められている（表 7）³⁸⁾⁴⁸⁾⁻⁵¹⁾。また、その一部の報告では良好な治療成績が得られ、phase III 試験も遂行中である。副作用は前述の如く一部重篤なものも報告されているが、一般には照射単独に比し増加するものの耐えられる程度である。それゆえ、この治療法は今後、好成績が得られる期待を抱かせる。

4) 動注の副作用

副作用は、カテーテル操作・設置に伴うものと動注に使用した薬剤の作用に起因するものとに大別される。前者は、刺入部の血腫、局所感染や動脈瘤形成、血管内血栓、肺塞栓等がある。後者は、化学療法一般の副作用である骨髄障害、消化器症状、体重減少等がある。さらに、Bleomycin が間質性肺炎、CDDP が腎障害を起こすことはよく知られている。また CDDP を内腸骨動脈より注入した場合、程度に差はあるものの下肢の神経障害や疼痛を惹起するという報告が多く、これが dose limiting factor になることもある³⁹⁾⁴⁰⁾。この原因としては、仙骨神経叢領域に高濃度の CDDP が灌流するためと推定されている。

結 語

局所進行子宮頸癌新鮮例に対して動注併用照射療法は長期観察された報告が少ないため、従来の標準術式に比し局所制御率の向上および遠隔転移発生率の減少に確実に寄与しているとの確証を得るに至っていない。しかし、初期効果に関しては比較的良好な治療結果が得られており、今後異なった治療方針に基づいて行われる治療法との比較検討を行いながら、子宮頸癌放射線治療の中にお

ける動注療法の役割を明らかにしていく必要がある。

参 考 文 献

- 1) **Perez, C.A., Breaux, S., Madoc-Jones, H., Bedwinek, J.M., Camel, H.M., Purdy, J.A. and Walz, B.J.:** Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer*, **51**: 1393~1402, 1983.
- 2) **Montana, G.S., Fowley, W.C., Varia, M.A., Walton, L.A., Mack, Y. and Shemanski, L.:** Carcinoma of the cervix, stage III results of radiation therapy. *Cancer*, **57**: 148~154, 1986.
- 3) **Okawa, T., Kita, M., Goto, M. and Tazaki, E.:** Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: Review of experience at Tokyo Women's Medical College (1969~1983). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **13**: 1845~1849, 1987.
- 4) **Arai, T., Nakano, T., Morita, S., Sakashita, K., Nakamura, Y. and Fukuhisa, K.:** High-dose-rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the cervix a 20-year experience. *Cancer*, **69**: 175~180, 1992.
- 5) **Selke, P., Roman, T.N., Souhami, L., Freeman, C.R., Clark, B.G., Evans, M.D.C., Pla, C. and Podgorsak, E.B.:** Treatment results of high dose rate brachytherapy in patients with carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **27**: 803~809, 1991.
- 6) **Choy, D., et al.:** Dose-tumor response for carcinoma of cervix: an analysis of 594 patients treated by radiotherapy. *Gynecol. Oncol.*, **49**: 311~317, 1993.
- 7) **Teshima, T., Inoue, T., Ikeda, H., Miyata, Y., Nishiyana, K., Inoue, T., Murayama, Y., Yamasaki, H. and Kozuka, T.:** High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Final results of Osaka University Hospital. *Cancer*, **72**: 2409~2414, 1993.
- 8) **荒居竜雄, 森田新六, 宮本忠昭, 中野隆史, 五味弘道, 久保田進:** 進行子宮頸癌の治療. 産科と婦人科, **53**: 1387~1392, 1986.
- 9) **大川智彦, 喜多みどり, 田中真喜子, 兼安祐子, 唐沢久美子, 磯辺まどか, 塩浦宏樹:** 子宮頸癌Ⅲ期に対する放射線治療成績. *Karkinos*, **3**: 403~408, 1990.
- 10) **Perez, C.A., Grigsby, P.W., Nene, S.M., Camel, H.M., Galakatos, A., Kao, M.S. and Lockett, M.A.:** Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer*, **69**: 2796~2806, 1992.
- 11) **杵木章二, 伊東久夫, 西口 郁, 柯偉傑, 栗林 徹, 中山俊威, 竹政和彦, 安藤 裕:** 子宮頸癌Ⅲ期の放射線治療成績—高線量率腔内照射線量と治療成績. 日癌治療会誌, **28**: 1690~1697, 1993.
- 12) **Fagundes, H., Perez, C.A., Grigsby, P.W. and Lockett, M.A.:** Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **24**: 197~204, 1992.
- 13) **Brady, L.W., Plenk, H.P., Hanley, J.A., Glassburn, J.R., Krmer, S. and Parker, R.G.:** Hyperbaric oxygen therapy for carcinoma of the cervix-stage II B, III A, III B and IV A: Results of a randomized study by radiation therapy oncology group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **7**: 991~998, 1981.
- 14) **Prempree, T.:** Parametrial implant in stage III B cancer of the cervix: A 5 year study. *Cancer*, **52**: 748~750, 1983.
- 15) **Hornback, N.B., Shupe, R.E., Shidnia, H., Marshall, C.V. and Lauer, T.:** Advanced stage III B cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation. *Gynecol. Oncol.*, **23**: 160~167, 1986.
- 16) **Leibel, S., Bauer, M., Wasserman, T., Marcial, V., Rotman, M., Hornback, N., Cooper, J., Gillespie, B., Pakuris, E., Conner, N. and Martin-Durbin, L.:** Radiotherapy with or without misomidazole for patients with stage III or stage IV A squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Preliminary report of a radiation therapy oncology group randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **13**: 541~549, 1987.
- 17) **Maor, M.H., Gillespie, B.W., Peters, L.J., Wambersie, A., Griffin, T.W., Thomas, F.J.,**

- Cohen, L., Conner, N. and Gardner, P.:** Neutron therapy in cervical cancer: Results of a phase III RTOG study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **14**: 885~891, 1988.
- 18) **Vogl, S.E., Moukhtar, M., Calang, A., Greenwald, E.H., and Kaplan, B.H.:** Chemotherapy for advanced cervical cancer with bleomycin, vincristine, mitomycin-C, and cis-diamminedichloroplatin (II) (BOMP). *Cancer Treat. Rep.*, **64**: 1005~1007, 1980.
- 19) **Muacato, M.S., Perry, M. and Yarbo, J.:** Chemotherapy of cervical carcinoma. *Semin. Oncol.*, **9**: 373~387, 1982.
- 20) **Cavanagh, D., Hovadhnakul, P. and Comas, M.R.:** Regional chemotherapy—A comparison of pelvic perfusion and intra-arterial infusion in patients with advanced gynecologic cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **123**: 435~441, 1975.
- 21) **Park, R.C., Tate, J. and Thigpen, T.:** Chemotherapy in advanced and recurrent cervical cancer A review. *Cancer*, **71**: 1446~1550, 1993.
- 22) **Symonds, R.P., Burnett, R.A., Habeshaw, T., Kaye, S.B., Snee, M.P. and Watson, E.R.:** The prognostic value of a response to chemotherapy given before radiotherapy in advanced cancer of cervix. *Br. J. Cancer*, **59**: 473~475, 1989.
- 23) **Bonomi, P., Blessing, J., Ball, H., Hanjani, P. and DiSaia, P.J.:** A phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncol.*, **34**: 357~359, 1989.
- 24) **Lara, P.C., Garcia-Puche, J.L. and Pedraza, V.:** Cisplatin-ifosfamid neoadjuvant chemotherapy in stage III B cervical uterine squamous-cell carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **26** (Suppl): 36~38, 1990.
- 25) **Rabinovich, M.G., Focaccia, G., Ferreyra, R., Elem, Y., Leone, B.A. and Vallejo, C.T.:** Neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. *Obstet. Gynecol.*, **78**: 685~688, 1991.
- 26) **Park, T.K., Choi, D.H., Kim, S.N., Lee, C.N., Kim, Y.T., Kim, G.E., Suh, C.O. and Loh, J.K.:** Role of induction chemotherapy in invasive cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, **41**: 107~112, 1991.
- 27) **Panici, P.B., Greggi, S., Scambia, G., Ragusa, G., Baiocchi, G., Battaglia, F., Coronetta, F. and Mancuso, S.:** High-dose cisplatin and bleomycin in neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical carcinoma: A preliminary report. *Gynecol. Oncol.*, **41**: 212~216, 1991.
- 28) **Eddy, G.L., Manetta, A., Alvarez, R.D., Williams, L. and Creasman, W.T.:** Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage I b bulky cervical cancer: A gynecologic oncology group pilot study, (in) *Salmon SE; Adjuvant therapy of Cancer VII*, p 372~376, Lippincott, 1993.
- 29) **Morrow, C.P., Disaia, P.J., Mangan, C.F. and Lagasse, L.D.:** Continuous pelvic arterial infusion with bleomycin for squamous carcinoma of the cervix recurrent after irradiation therapy. *Cancer Treat. Rep.*, **61**: 1403~1405, 1977.
- 30) **Swenerton, K.D., Evers, J.A., White, G.W. and Boyes, D.A.:** Intermittent pelvic infusion with vincristine, bleomycin, and mitomycin C for advanced recurrent carcinoma of the cervix. *Cancer Treat. Rep.*, **63**: 1379~1381, 1979.
- 31) **Carlson, J.A., Freedman, R.S., Wallace, S., Chuang, V., Wharton, J.T. and Rutledge, F.N.:** Intraarterial cis-platinum in the management of squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.*, **12**: 92~98, 1981.
- 32) **Scarabelli, C., Tumolo, S., De Paoli, A., Frustaci, S., Campagnutta, E., Morassut, S., Franchin, G., Crivellari, D., Sopracordevole, F., Lo Re, G., Grigoletto, E. and Monfardini, S.:** Intermittent pelvic arterial infusion with peptichemio, doxorubicin and cisplatin for locally advanced and recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*, **60**: 25~30, 1987.
- 33) **Falappa, P.G., Turriziani, A., Trodella, L., Cotroneo, A.R., Decinque, M., Caiazza, A. and Vincenzoni, M.:** Continuous arterial infusion with cytostatics in the carcinoma of the cervix.

- Ann. Radiol., **29**: 196~199, 1986.
- 34) **Romanini, A. et al.**: Regional chemotherapy by a totally implantable infusion pump providing radiotherapy in advanced cervical carcinoma: A preliminary report. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, **7**: 97~108, 1986.
- 35) **Patton, T.J., Kavanagh, J.J., Delclos, L., Wallace, S., Haynie, T.P., Gershenson, D.M., Wharton, J.T. and Bass, S.**: Five-year survival in patients given intra-arterial chemotherapy prior to radiotherapy for advanced squamous carcinoma of the cervix and vagina. *Gynecol. Oncol.*, **42**: 54~59, 1991.
- 36) **Rettenmaier, M.A., Moran, M.F., Ramsinghani, N.F., Colman, M., Syed, N.A., Puthawala, A., Jansen, F.W. and Disaia, P.J.**: Treatment of advanced and recurrent squamous carcinoma of the uterine cervix with constant intraarterial infusion of cisplatin. *Cancer*, **61**: 1301~1303, 1988.
- 37) **LaPolla, J.P., Roberts, W.S., Greenberg, H., Kavanagh, J.J., Quinn, S.F., Hoffman, M., Fiorica, J. and Cavanagh, D.**: Treatment of advanced gynecologic malignancies with intraarterial chemotherapy and accelerated fractionation radiation therapy: A preliminary report. *Gynecol. Oncol.*, **37**: 55~59, 1990.
- 38) **Souhami, L., Seymour, R., Roman, T.N., Stanimir, G.W., Traudeau, M., Clark, B.G. and Freeman, C.R.**: Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **27**: 871~878, 1993.
- 39) **Perez, C. and Kao, M.**: Radiation therapy alone or combined with surgery in the treatment of barrel-shaped carcinoma of the uterine cervix (stages I B, II A, II B). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **11**: 1903~1909, 1985.
- 40) **Weems, D.H., Mendenhall, W.M., Bova, F.J., Marcus, R.B., Morgan, L.S. and Million, R.R.**: Carcinoma of the intact uterine cervix, stage I B-II A-B, ≥ 6 cm in diameter: irradiation alone vs preoperative irradiation and surgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **11**: 1911~1914, 1985.
- 41) **Durrance, F.Y., Fletcher, G. and Rutledge, F.**: Analysis of central recurrent disease in stages I and II squamous cell carcinomas of the cervix or intact uterus. *Am. J. Roentgenol.* **106**: 831~838, 1969.
- 42) 末山博男, 佐久本薫, 中野政雄, 戸板孝文, 滝澤義和, 諸見里秀和, 垣花泰政, 久志 亮, 東 政弘, 金澤浩二: 局所進行子宮頸癌に対する照射前動注化学療法の評価. *臨放*, **39**: 691~698, 1994.
- 43) **Souhami, L., Gil, R.A., Allan, E.A., Canary, P.C.V., Araujo, C.M.M., Pinto, L.H.J. and Silveira, T.R.P.**: A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage III B carcinoma of the cervix. *J. Clin. Oncol.*, **9**: 970~977, 1991.
- 44) **Tattersall, M.H.N., Ramirez, C. and Coppleson, M.**: A randomized trial comparing platinum-based chemotherapy followed by radiotherapy vs. radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, **2**: 244~251, 1992.
- 45) **Withers, H.R., Taylor, J.M.G. and Maciejewski, B.**: The clinical hazard from accelerated tumor growth during radiotherapy. *Acta Oncologica*, **27**: 98~113, 1988.
- 46) **Cumming, B.J.**: The place of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the anal cancer. *Cancer Treat. Rev.*, **9**: 125~147, 1982.
- 47) **Herskovic, A., Martz, K., Al-Sarraf, M., Leichman, L., Brindle, J., Vaikevicius, V., Cooper, J., Byhardt, D., Davis, L. and Emani, B.**: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N. Engl. J. Med.*, **326**: 1593~1598, 1992.
- 48) **Ludgate, S.M., Crandon, A.J., Hudson, C.N., Walker, Q. and Langlands, A.O.**: Synchronous 5-fluorouracil, mitomycin-C, and radiation therapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **15**: 893~899, 1988.
- 49) **Nguyen, P.D., John, B., Munoz, A.K., Yazigi, R., Graham, M. and Franklin, P.**: Mitomycin-C

- /5-FU and radiation therapy for locally advanced uterine cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, **43**: 220~225, 1991.
- 50) **Thomas, G., Dembo, A., Fyles, A., Gadalla, T., Beale, F., Bean, H., Pringle, J., Rawlings, G., Bush, R. and Black, B.**: Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, **38**: 446~451, 1990.
- 51) **Heaton, D., Yordan, E., Reddy, S., Bonami, P., Lee, M.S., Lincoln, S., Graham, J., Dolan, T., Miller, A., Phillips, A., Kirschner, C., Bergen, S. and Wilbanks, G.**: Treatment of 29 patients with bulky squamous cell carcinoma of the cervix with simultaneous cisplatin, 5-fluorouracil, and split-course hyperfractionated radiation therapy. *Gynecol. Oncol.*, **38**: 323~327, 1990.
-