

局所浸潤を有する子宮頸癌に対する Neoadjuvant Intraarterial Chemotherapy の意義

—自検例48例の予備的検討と文献的考察—

久留米大学医学部産婦人科学教室

杉山 徹 西田 敬 蓮尾 泰之
黒松 肇 薬師寺道明

Neoadjuvant Intraarterial Chemotherapy Followed by Radical Surgery and/or Radiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer : Preliminary Results and A Review of the Literature

Toru SUGIYAMA, Takashi NISHIDA, Yasuyuki HASUO,
Hajime KUROMATSU and Michiaki YAKUSHIJI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kurume University, Kurume

概要 目的：進行子宮頸癌を対象として、主治療を広汎性子宮全摘術あるいは放射線治療とした neoadjuvant intraarterial chemotherapy (NAC) の効果と安全性を検討した。また、欧米での文献的考察を加え、進行子宮頸癌治療における NAC の意義と今後の方向性を検討した。

対象と方法：久留米大学病院では、1989年より進行子宮頸癌に対し、NAC の適応基準を設定し症例を選択している。本研究では、この基準を満たした1994年までの48例を解析の対象とした。レジメンは cisplatin 100mg/m²あるいは carboplatin 400mg/m²と peplomycin 20mg/m²さらに腺癌症例はこれに adriamycin 30mg/m²を加えた。両側内腸骨動脈より30分間以内で注入し、3週ごとに2コース施行した。効果はMRIでの原発巣の直接抗腫瘍効果と直腸診での基靭帯所見で評価した。主治療は従来どうり IIb 期癌は、広汎性子宮全摘術、IVa 期は放射線治療とした。一方、III 期癌での奏効例には広汎性子宮全摘術、非奏効例には放射線治療を施行した。

結果：48例の臨床進行期は、IIb 期：15例、IIIa 期：3例、IIIb 期：22例、IVa 期：8例、組織型は扁平上皮癌38例、腺癌5例、腺扁平上皮癌5例であった。complete response 5例、partial response 32例、no change 11例で、奏効率77.1%であった(95%信頼区間：63.5%~86.7%)。III 期癌(25例)では、16例(64.0%)に広汎性子宮全摘術、9例(36%)に放射線治療が施行された。術後リンパ節転移率は低率(IIb 期：14.3%、III 期：12.5%)であった。4年無病生存率は、II 期で80%、III 期で67.5%と改善効果を認めた。特に、III 期癌の手術施行例は、非施行例に比較して有意に生存率が改善された(p<0.05)。副作用は白血球減少が最も高頻度に認められたが他の副作用も含め一過性で管理可能であった。

結語：進行子宮頸癌治療において NAC は、局所治療効果を高め、またリンパ節の微小転移の早期治療の可能性が示唆され、予後向上に有用な手段となりうると思われた。

Synopsis Objective: The efficacy and safety of neoadjuvant intraarterial chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) and/or radiotherapy (RT) for locally advanced cervical cancer were examined.

Subjects and Methods: Over 5 years, 48 consecutive patients with advanced cervical cancer were evaluated. The clinical stage was IIIa in 3 cases, IIIb in 22, IVa in 8, and bulky IIb in 15. The histological type was squamous cell carcinoma in 38 cases, adenocarcinoma in 5, and adenosquamous cell carcinoma in 5. Treatment consisted of bilateral internal iliac artery infusion of cisplatin (100mg/m², day 1) or carboplatin (400 mg/m², day 1) and peplomycin (20mg/m², day 1) for

two courses separated by 3 weeks. Adriamycin (30mg/m², day 1) was added for patients with adenocarcinoma. For patients who responded to NAC, RH was performed, and for patients without an effect, RT was chosen.

Results: According to the evaluation by MRI before and after treatment, complete response was achieved in 5 cases (10.4%), partial response in 32 (66.7%), no change in 11 (22.9%), and no cases of progressive disease were observed. Eventually the response rate was 77.1% (95% CI, 63.5% to 86.7%). RH and RT were performed in 31 cases (64.4%) and 17 cases (35.6%) respectively. The 4-year survival rate without disease was 80% in cases of stage II cancer and 67.5% in those of stage III cancer. Of 25 cases of stage III cancer, the 4-year survival rate without disease was 80.2% in the group with surgery and 44.4% in the group with radiotherapy. No grade 4 or worse side effects were observed. Only grade 3 neutropenia was observed in 35.4% of cases.

Conclusion: NAC with platinum was safely performed, and a survival benefit followed radical surgery after response to NAC.

Key words: Locally advanced cervical cancer • Neoadjuvant chemotherapy • Intraarterial infusion • Radical hysterectomy

緒 言

子宮頸癌は、細胞診検診の普及にて早期癌の比率が上昇し、死亡率は減少を示しているが、依然として罹患数、死亡数とも第一位である。治療法は手術療法、放射線療法あるいはこの二つの併用療法にて確立されてきたが、臨床進行期別の生存率は過去20年近く変動していない。日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告¹⁾では、5年生存率はI期癌までは80%以上であるのに対し、IIb期65.0%、さらにIIIb期42.2%、IVa期19.3%と低いまま経過し、新しい治療法へのアプローチが求められている。cisplatinの導入により、子宮頸癌は化学療法に高感受性腫瘍の範疇に加えられ、再発癌や遠隔転移を有する癌(IVb期)を対象として子宮頸癌治療へ化学療法が導入されてきた²⁾。また、近年、局所進行癌に対して局所療法としての手術療法、放射線療法にneoadjuvant chemotherapy (NAC)を加えての検討が精力的に行われている^{3)~26)}。本研究では、IIb期よりIVa期を対象として、NACの抗腫瘍効果と毒性の検討とともに、従来より行われてきた手術療法あるいは放射線療法にNACを導入することでの生存率に与える効果に関して、予備的検討を行った。

方法と対象

進行子宮頸癌の初回治療として化学療法を施行するため、下記の選択基準を設定し対象を選択した。1) 組織学的に浸潤性子宮頸癌と診断された日

本産科婦人科学会臨床期別分類IIb~IVa期症例。2) magnetic resonance imaging (MRI)にて、測定可能な子宮頸部腫瘍を有する症例(IIb期癌では4cm以上のbulky massを有する症例)。3) Performance Status(PS): 0~2。4) 主要臓器の機能に高度の障害を認めない症例。5) 75歳以下。6) informed consentが得られた症例。

投与量、投与方法は、cisplatin 100mg/m²あるいはcarboplatin 400mg/m²とpeplomycin 20mg/m²の併用で、3週ごとに2回投与を行った。腺癌に対しては、さらにadriamycin 30mg/m²を加えた。両側内腸骨動脈より、30分間以内で注入した。primary endpointは、抗腫瘍効果で、日本癌治療学会の基準に従い、MRI上で腫瘍径を測定し、complete response(CR), partial response (PR), no change (NC), progressive disease (PD)に区分した。さらにIIIb期癌に対しては、直腸診による基靱帯の所見で、cancer-free spaceの出現(down staging)を手術療法の適応の条件とした。secondary endpointとして生存期間を治療開始から算出(Kaplan-Meier法)した。有意差検定はlog-rank testとgeneralized Wilcoxon's testにて行い、p<0.05を有意差ありと判定した。IIIb期癌の治療法別の生存率に関しては、当院でNAC導入前に放射線単独で治療されたIIIb期89症例(1985~1988年)をhistorical controlとして比較した。副作用の程度も、日本癌治療学会有害事象

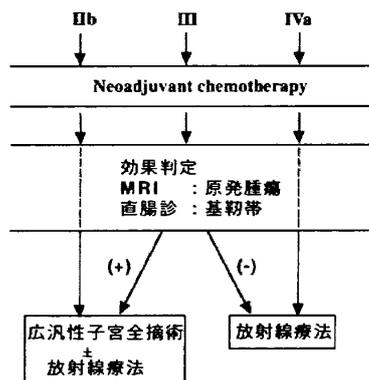


図1 Study design

判定基準に従い分類した。主治療は、IIb 期癌と NAC に奏効し、down staging された III 期癌症例は広汎性子宮全摘術が施行され、術後組織診にてリンパ節転移、基韧带浸潤、腔断端残存腫瘍、脈管侵襲のいずれかが陽性であれば、さらに術後放射線照射 (Linac 40~50Gy and/or RALS 30~40 Gy) を追加した。一方、NAC に奏効しなかった III 期癌症例と IVa 期癌は、放射線療法 (Linac 50~60Gy + RALS 30~50Gy) を施行した (図 1)。

結 果

対象は48例で、平均年齢は59.1歳であった。臨床進行期は IIb 期15例、IIIa 期3例、IIIb 期22例、IVa 期8例で、組織型は扁平上皮癌が38例、腺扁平上皮癌と腺癌が5例ずつであった。NAC への奏効率は、48例中、CR 5例 (10.4%)、PR 32例 (66.7%) で奏効率は、77.1%であった (95%信頼区間: 63.5%~86.7%)。奏効率を進行期別に示すと、IIb 期では86.7%、III 期では76% (IIIa 期: 100%, IIIb

期: 72.7%)、IVa 期は62.5%であった。組織型別では扁平上皮癌で76.3%で、腺扁平上皮癌、腺癌は80%以上を示した (表 1)。NAC の副作用では、白血球減少が93.8%に認められ、grade 3が35.4%に出現した。血小板減少も75%と高頻度であったが、grade 3以上は6.2%と少なかった。悪心嘔吐は、90%にみられ、33.3%が grade 3であった。神経毒性はほとんど出現せず、grade 2以上のクレアチニンクリアランスの低下を16.6%に認めたが、一過性であった (表 2)。また、動脈内投与の手技上の副作用は認めなかった。

手術あるいは放射線の臨床進行期別の内容では、IIb 期は、本来 operable cancer であり本人の希望で放射線が施行された1例以外は、根治手術が施行された。III 期癌 (25例) では、奏効例19例中、手術への同意が得られなかった1例、70歳以上の2例を除く16例 (64%) に根治手術が施行された。このうち5例 (20%) は手術のみで、11例 (44%) はさらに術後放射線療法が追加された。一方、NAC に奏効しなかった6症例に上記の3症例を加えた9症例 (36%) に放射線療法が施行された。術後の組織診の結果は、脈管侵襲陽性 (IIb 期: 50%, III 期: 50%)、腔断端陽性 (IIb 期: 28.6%, III 期: 31.3%) が高頻度にみられたのに対し、リンパ節転移率は、IIb 期で14.3%、III 期で12.5%、基韧带浸潤陽性は、IIb 期で7.1%、III 期で25%であった。4年無病生存率は IIb 期で80%、III 期で62.3%であったが、IVa 期では12.5%と、IIb 期、III 期と比べ有意に低かった (図 2)。IIIa 期癌は3例とも5

表1 Response to neoadjuvant intraarterial chemotherapy

| | No. of patients | Response (%) | | | |
|------------------|-----------------|--------------|----------|----------|----|
| | | CR | PR | NC | PD |
| Overall response | 48 | 5(10.4) | 32(66.7) | 11(22.9) | — |
| Stage | | | | | |
| IIb | 15 | — | 13(86.7) | 2(13.3) | — |
| IIIa | 3 | 1(33.3) | 2(66.7) | — | — |
| IIIb | 22 | 2(9.1) | 14(63.6) | 6(27.3) | — |
| IVa | 8 | 2(25) | 3(37.5) | 3(37.5) | — |
| Histologic type | | | | | |
| Squamous | 38 | 4(10.5) | 25(65.8) | 9(23.7) | — |
| Adenosquamous | 5 | — | 4(80) | 1(20) | — |
| Adenocarcinoma | 5 | 1(20) | 4(80) | — | — |

表2 Adverse effects of chemotherapy

| Adverse effects | Grade(%) | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Leukopenia | 3(6.2) | 14(29.2) | 14(29.2) | 17(35.4) | 0 |
| Thrombocytopenia | 12(25) | 25(52.1) | 8(16.7) | 3(6.2) | 0 |
| Gastrointestinal (Nausea, Vomiting) | 5(10.4) | 9(18.8) | 18(37.5) | 16(33.3) | 0 |
| Renal (Creatinine clearance) | 26(54.2) | 14(29.2) | 5(10.4) | 3(6.2) | 0 |
| Neurologic | 45(93.8) | 3(6.2) | 0 | 0 | — |

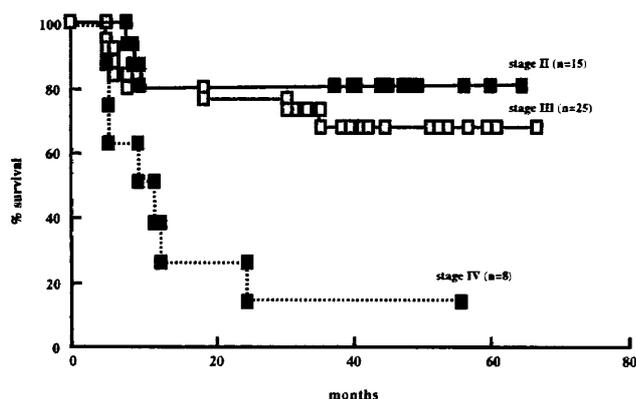


図2 臨床進行期別無病生存率

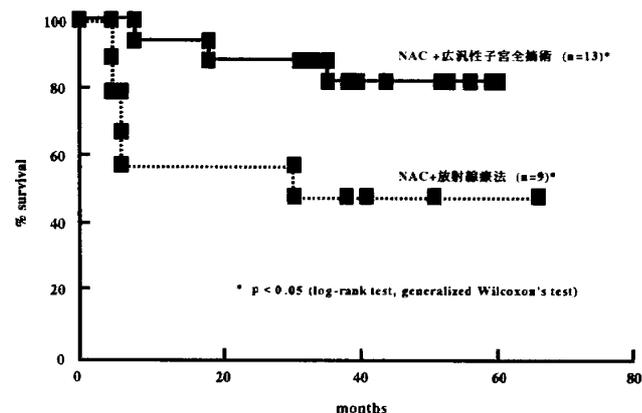


図3 IIIb 期癌の治療法別無病生存率

年以上無病生存している。IIIb 期癌で化学療法に奏効し、手術が施行された症例(扁平上皮癌10例, 腺癌2例, 腺扁平上皮癌1例)の4年無病生存率は80.2%で, 化学療法に奏効せず放射線が施行された症例(扁平上皮癌8例, 腺扁平上皮癌1例)の4年無病生存率の44.4%と比較すると有意に生存率が改善された($p < 0.05$)。さらに過去に放射線単独で治療を受けたIIIb 期89例(4年無病生存率: 42.7%)を historical control として比較してみると, 手術例の生存率は有意に改善されていたが, 放射線例の生存率とは有意差を認めなかった。組織型別では5例の腺癌のうち, IVa 期の1例(14カ月)とIIIb 期の1例(48カ月)で再発死亡したが, IIb 期の2例(41カ月, 45カ月), IIIb 期の1例(60カ月)は無病生存中である。腺扁平上皮癌(5例)では, IIb 期の1例(36カ月), IIIb 期のNCであった1例(15カ月)で再発死亡したが, 残り3例は45カ月以上無病生存中である。

考 察

子宮頸癌治療における NAC は, 局所進行癌

(Disease confined to the pelvis: Ib 期~IVa 期)が対象となるが, 世界的にみると, 予後因子となる bulky mass を有する Ib 期, IIa 期癌と locoregionally advanced disease(IIb 期~IVa 期癌)に区分して検討されている。Ib 期, IIa 期癌は, 5年生存率が70%~80%あり, 抗癌剤の毒性を考えると安易に化学療法を加えることには問題があり, まず, 予後不良因子を有する bulky mass を呈した症例などでの生存率への改善効果を慎重に検討することが重要であると考えられる。実際, bulky mass を有する Ib(FIGO)期癌に対しての NAC の直接効果は80%~90%が報告されており, 特にリンパ節転移率が低下し, survival benefit が示唆されている³⁾。このように欧米では, operable cancer である Ib 期, IIa 期癌においては術前化学療法としての NAC の有用性が示唆されているが, 本邦での検討は少ない。これに対し, NAC の対象を生存率が低迷している locoregionally advanced disease(IIb 期~IVa 期癌)としての検

表3 Randomized trials of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radiotherapy vs radiotherapy only

| Ref. year | FIGO stage | # Pts | NAC # Cy | RT (Gy) | PR(CRR) % | Local CCR | | Survival CT → RT | RT |
|-----------|------------|-------|----------------|---------|-----------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| | | | | | | CT → RT | RT | | |
| 1991 | IIIb | 107 | VBMP 3x | 50* | 61 (25) | 47 | 32 | 23% ¹ | 39% ¹ |
| 1992 | IIb-IVa | 71 | PVB 3x | 40-55** | 47 (0) | 65 | 73 | 141wk ² | 167wk ² |
| 1993 | IIb-III | 172 | VMCP 2-4x | 45* | 42 (1.5) | 84 | 87 | 42mo ² | 45mo ² |
| 1995 | IIb-IVa | 260 | EP 3x | 40-55** | 63 (6) | 43 ³ | 65 ³ | 62% ⁴ | |
| 1996 | IIIb-IVa | 94 | CDDP/5FU 3x | 64.8 | 72 (5) | 56 | 61 | 26mo | 22mo |

RR=response rate; CRR=complete response rate; Local CCR=local complete control rate; CT=chemotherapy; RT=radiotherapy; WK=week; mo=month; Pts=patients; Cy=cycles

*Supplementary intracavitary application; ¹5-yr survival rates (p=0.02); ²median survival; ³pelvic failure rate 29% vs 19% (p<0.003); ⁴Median follow-up 1.3 years: CT → RT significantly worse (p=0.02)

討はさらに重要と考えられる。欧米では、IIb期 (FIGO) 以上は主として放射線療法が施行されるため、IIb期 (FIGO) 以上を対象とした放射線療法を主治療とした NAC の検討が多い。しかし、randomized controlled trial での五つの報告をまとめてみると、奏効率は42%~72%が得られているが、骨盤内の局所コントロールが不十分で、生存率への貢献は認められていない(表3)^{4)~8)}。残存した癌細胞クローンの再増殖が化学療法により誘導され、結果的に放射線の効果が減弱する可能性²⁷⁾、あるいは腫瘍が縮小しても、薬剤耐性の細胞が残り、放射線と交差耐性を示す可能性²⁸⁾が指摘されている。一方、chemoradiation の検討も行われ、Gynecologic Oncology Group (GOG protocol 4)²⁹⁾では放射線に hydroxyurea を併用することで、III期~IVa期 (FIGO) 癌の CR 率と Progression Free Survival (PFS)、生存率の有意な改善が報告されており、欧米では、III期~IV期 (FIGO) 癌において、chemoradiation が放射線を主治療とした NAC より標準的と認識されている。しかし、本邦では放射線療法を主治療とした NAC で高い効果の報告もあり、本来なら本邦でも randomized study での検討が必要と考えられる⁹⁾¹⁰⁾。一方、本邦や韓国、イタリアなどでは、主治療を根治手術とした NAC で奏効率80%前後が報告されており、III期癌での手術施行率も70%~80%で、生存率の改善が示唆されている(表4)^{11)~21)}。我々

の検討でも、III期癌(25例)において NAC の奏効率は76%、down staging が確認された64.0%に根治手術が施行された。術後組織診ではリンパ節転移が低く、他の文献でも指摘されているように潜在的なリンパ節転移巣への効果も有することが示唆された¹¹⁾¹⁹⁾。さらに、生存率に及ぼす効果の検討では、本研究が、残念ながら randomized study ではないので、当施設で過去に放射線単独で治療された89例(1985~1988年)の成績と比較してみると有意に生存率が改善されていた (p<0.05)。しかしながら、最近の文献でも指摘されているように、NAC に非奏効例では、過去の放射線単独での治療成績と変わらず、前述したように NAC から放射線治療中に治療抵抗性細胞の選択や再増殖が加速されると考えられた。すなわち、放射線治療開始時より高頻度に放射線抵抗性細胞集団を有しており、生き残った細胞集団が逆に放射線により再配分され、早期の局所再発を起こすと考えられている²²⁾。現時点では、症例数の関係より、組織型別や臨床進行期亜分類 (IIIa期, IIIb期) での検討が不十分といわざるを得ないが、腺癌でも良好な成績で得られており、今後症例の増加とともに明らかにされねばならない課題であろう。以上、本邦では、III期癌に対して広汎性子宮全摘術を前提とした NAC が新しい治療戦略的色彩を深めていくと推察される。理論的にも NAC 後の heterogeneous tumor を手術的に摘出できれば放射線と交差

表4 Neoadjuvant chemotherapy(NAC) followed by radical hysterectomy(RH) and/or radiotherapy(RT)

| Author (year) | No. of pts | Stage (FIGO) | Regimen | Response to NAC(%) | Operability rate(%) | Survival(%) |
|---|-----------------|--------------------|----------------------|---|---------------------|--|
| Scarabelli et al. ¹¹⁾ (1995) | 36 | IIIb-IVa | CDDP/BLM/DOX (ia) | 91.7 IIIb : 92.6 IVa : 88.9 | 91.7 | 5-yr IIIb : 66.7 CR : 100 IVa : 0 PR : 36.2 |
| Park et al. ¹²⁾ (1995) | 21 | bulky IIb | CDDP/MMC/VCR (ia) | 87.5-92.3 | 90.5 | — |
| Kigawa et al. ¹³⁾ (1996) | 50 randomize | IIb-IIIb | CDDP/BLM (ia) | 80 IIb : 83 IIIa : 67 IIIb : 75 | 72 | 3-yr NAC → RH : 85.7 NAC → RT : 42.9 RH : 49.5 |
| Leone et al. ¹⁴⁾ (1996) | 57 | IIb-IVa | CDDP/IFOS (iv) | 54 IIb : 55 IIIb : 43, IVa : 100 | 25 | — |
| Benedetti-Panici et al. ¹⁵⁾ (1996) | 42 | Ib-IIIb (Adenoca.) | CDDP/BLM (iv) | 79 Ib-IIa : 100 IIb : 95 IIIb : 43 | 79 | 5-yr Ib-IIa : 100 PR+CR : 84 IIb : 84 NC : 0 IIIb : 36 |
| Bloss et al. ¹⁶⁾ (1995) | 30 | IIb-IVa | CDDP/BLM/VCR (iv) | 34 | 34 | 2-yr IIb : 68 III : 43 IV : 0 |
| Itoh et al. ¹⁷⁾ (1992) | 6 | IIIb | CDDP/MMC/VCR (ia) | 100 | 83 | — |
| Deppe et al. ¹⁸⁾ (1991) | 17 | Ib-IIIb | CDDP/MMC (iv) | 76.5 Ib-IIa : 80 IIb : 100 IIIb : 33 | 58.8 | — |
| Benedetti-Panici et al. ¹⁹⁾ (1991) | 26 | Ib-III | CDDP/BLM (iv) | 88 Ib-IIa : 100 IIb : 100 III : 67 | 81 | — |
| Zanetta et al. ²⁰⁾ (1993) | 24 | Ib-IIIb | CDDP/BLM/VCR (iv) | 66.7 | 79 | 3-year : 33.3 |
| Benedetti-Panici et al. ²¹⁾ (1991) | 75 | Ib-III | CDDP/BLM/VCR (iv) | 82.0 Ib-IIa : 88 IIb : 85 III : 74 | 82 | 3-year (total) Ib-IIa : 89 IIb : 73 III : 43 (ope) Ib-IIa : 100 IIb : 81 III : 66 |

CDDP : Cisplatin, BLM : Bleomycin, DOX : Doxorubicin, MMC : Mitomycin-C, VCR : Vincristine

耐性細胞の選択や再増殖の可能性が低下することで説明できる。

IVa 期癌では、NAC には奏効し、文献的にも早期の遠隔転移が少ない傾向の報告²²⁾はあるものの、survival benefit は認められず、現時点では NAC の限界と考え、従来どうり放射線単独で治療し、再発時に化学療法を行うか、欧米で検討が進んでいるように、放射線と化学療法を同時に行う方法での検討を優先させるべきと考えられた。

bulky mass を有する II 期癌でも、86.7% が奏効し、生存率の上昇が示唆されたが、元来が operable な段階であり、survival への効果を主とした多くの症例を重ねた検討が必要であると考えられ

た。

今後の重要な課題としては、NAC の効果を事前に予測する因子を検討することであり、生存率の改善とともに quality of life (QOL) の観点からも重要であると考えられた。実際、術前 CT にてリンパ節転移が診断された例では奏効率が低いという報告²³⁾、腫瘍マーカーとして SCC 陽性 (>5 ng/ml) や CA 15-3 陽性²⁴⁾、また、p53 の過剰発現²⁵⁾ が NAC の効果を予測する因子であるという報告がみられるが、まだ結論的ではない。

副作用は、白血球減少症や悪心嘔吐であるが、すべて一過性で管理可能であった。今回の投与ルートは内腸骨動脈よりの動脈内投与であった

が、特異的な副作用は認めなかった。今回の注入部位でリンパ節など原発巣以外での抗腫瘍効果も確認されており、骨盤内の多岐な側副血行路を考慮すると、NACとしての投与では、これ以上超選択的に行う必要性はないと考えられた。さらに、黒松²⁶⁾が報告したように血清中とは逆に組織内プラチナ濃度は、投与直後以外は cisplatin が carboplatin より高いが、ともに $3\mu\text{g/g}$ 以上あり、有効濃度が得られていると考えられた。さらに carboplatin での10, 30, 60分間の動注での組織内プラチナ濃度は有意差は認めず、本研究では、患者のQOLを考慮し、30分間以内での注入した。今後、より有効なレジメンの検討とともに、投与ルート、投与時間に関して、多施設で検討を進めるべきだと考えられた。

文 献

1. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 1991年患者年報. 日産婦誌 1995; 47: 195
2. Thigpen JT, Vance R, Punecky L, Khansur T. Chemotherapy as a Palliative treatment in carcinoma of the uterine cervix. *Semin Oncol* 1995; 22: 16—24
3. Eddy GL, Manetta A, Alvarez RD, Williams L, Creasman WT. Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage IB bulky cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 412—416
4. Souhami L, Gil RA, Allan SE, Canary PC, Ara'ujo CM, Pinto LH, Silveira TR. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991; 9: 970—977
5. Tattersall MHN, Ramirez C, 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* 1992; 2: 244—251
6. Chauvergne J, Lhomme C, Rohart J. Chimiothérapie neoadjuvante des cancers du col uterin aux stades II B et III. Resultats éloignés d'un essai randomise pluricentrique portant sur 151 patients. *Bull Cancer* 1993; 80: 1069—1079
7. Tattersall MHN, Lorvidhaya V, Vootipnux V. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 444—451
8. Sundfor K, Trope CG, Hogberg T, Onsrud M, Koern J, Simonsen E, Bertelsen K, Westberg R. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer* 1996; 77: 2371—2378
9. Sueyama H, Nakano M, Sakumoto K, Toita T, Takizawa Y, Moromizato H, Kakihana Y, Kushi A. Intra-arterial chemotherapy with cisplatin followed by radical radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 327—332
10. 諸見里秀彦, 長井 裕, 渡嘉敷みどり, 伊波 忠, 島袋美奈子, 佐久本薫, 東 政弘, 金澤浩二. 進行子宮頸癌に対する Neoadjuvant chemotherapy の検討. 日産婦誌 1997; 49: S-174
11. Scarabelli C, Zarvelli A, Gallo A, Visentin MC. Multimodal treatment with neoadjuvant intraarterial chemotherapy and radical surgery in patients with stage IIIB-IVA cervical cancer. A preliminary study. *Cancer* 1995; 76: 1019—1026
12. Park SY, Kim BG, Kim JH, Lee JH, Lee ED, Lee KH, Park KB, Lee BH, Kim KH. Phase I/II study of neoadjuvant intraarterial chemotherapy with mitomycin-C, vincristine, and cisplatin in patients with stage IIb bulky cervical carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 814—823
13. Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, Itamochi H, Kamamori Y, Terakawa N. The role of neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with cisplatin and bleomycin for locally advanced cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 255—259
14. Leone B, Vallejo C, Perez J, Cuevas MA, Machiavelli M, Lacava J, Focaccia G, Ferreyra R, Suttora G, Romero A, Castaldi J, Arroyo A, Rabinovich M. Ifosfamide and cisplatin as neo-adjuvant chemotherapy for advanced cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 132—135
15. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Salerno MG, Amoroso M, Maneschi F, Cutillo G, Caruso A, Capelli A, Mancuso S. Locally advanced cervical adenocarcinoma: Is there a place for chemo-surgical treatment? *Gynecol Oncol* 1996; 61: 44—49

16. Bloss JD, Lucci JA III, DiSaia PJ, Manetta A, Schiano MA, Ramsinghani N, Berman ML. A phase II trial of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy and/or radiation therapy in the management of advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 105-110
17. Itoh N, Sawairi M, Hanabayashi T, Mori H, Yamawaki Y, Tamaya T. Neoadjuvant intra-arterial infusion chemotherapy with a combination of mitomycin-C, vincristine, and cisplatin for locally advanced cervical cancer: A preliminary report. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 391-394
18. Deppe G, Malviya VK, Han I, Christensen CW, Malone JM Jr, Kim Y, Ahmad K. A preliminary report of combination chemotherapy with cisplatin and mitomycin-C followed by radical hysterectomy or radiation therapy in patients with locally advanced cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 178-181
19. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Ragusa G, Baiocchi G, Battaglia F, Mancuso S. High-dose cisplatin and bleomycin neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical carcinoma: A preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 212-216
20. Zanetta G, Landoni F, Colombo A, Pellegrino A, Maneo A, Leventis C. Three-year results after neoadjuvant chemotherapy, radical surgery, and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 447-450
21. Benedetti-Panici P, Scambia G, Baiocchi G, Greggi S, Ragusa G, Gallo A, Conte M, Battaglia F, Laurelli G, Rabitti C. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Prognostic factors for response and survival. *Cancer* 1991; 67: 372-379
22. Edelmann DZ, Anteby SO. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer-where dose it standard? A review. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51: 305-313
23. Bolis G, Zainten-Przybysz IV, Scarfone G, Zanaboni F, Scarabelli C, Tateo S, Calabrese M, Parazzini F. Determinants of response to a cisplatin-based regimen as neoadjuvant chemotherapy in stage IB-IIb invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 62-65
24. Scambia G, Benedetti. Panici P, Foti E, Ferrandina G, Leone FP, Marciano M, Mancuso S. Multiple tumor marker assays in advanced cervical cancer: Relationship to chemotherapy response and clinical outcome. *Eur J Cancer* 1996; 32: 259-263
25. Garzetti GG, Ciavattini A, Lucarini G, Goteri G, De Nictolis M, Romanini C, Biagini G. Modulation of expression of p53 and cell proliferation in locally advanced cervical carcinoma after neoadjuvant combination chemotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 31-36
26. 黒松 肇. 進行子宮頸癌に対する選択的動注化学療法の基礎的, 臨床的研究. *日癌治誌* 1997; 32: 335-344
27. Withers HR, Taylor JMF, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27: 131-146
28. Ozols RF, Masuda H, Hamilton TC. Keynote address: Mechanisms of cross-resistance between radiation and antineoplastic drugs. *NCI Monographs* 1988; 6: 159-165
29. Hreshchyshyn M, Aron B, Boronow R. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIb and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 317-322

(No. 7905 平9・11・10受付)