

14 - 10 婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発に関する研究

主任研究者 久留米大学医学部 嘉 村 敏 治

研究成果の要旨

本研究の成果については、若年者で妊孕性温存希望の早期子宮体癌に対する高用量プロゲステロン投与によるホルモン療法の第II相試験は目標の42例の症例の集積が終了した。現在組織学的腫瘍消失率についての最終解析では0期の体癌（異型増殖症）は82%、Ia期は44%に腫瘍の消失が認められた。重度の有害事象は見られず、これまでに9例（21%）が妊娠し、そのうち4例が生児を得ている。Primary endpointである妊娠率あるいは再発率については、最終観察期間である平成18年度まで経過観察を行い最終評価を今後行う予定である。原発巣が大きな子宮頸癌に対するネオアジュバント化学療法の効果の検証を目的とした第3相試験のプロトコルを作成し症例登録を開始した。現在本研究班における28施設でIRBの認可を受け、現在百数十例の症例登録があるが、さらに施設を増やして症例集積を計ることにしている。難治性卵巣がんに対する外来治療が可能でQOLを保持した治療法のパイロット研究で良好な成績が得られたので第2相試験へのプロトコルを完成させた。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名
嘉村敏治	久留米大学医学部 教授
吉川裕之	筑波大学臨床医学系 教授
恒松隆一郎	国立がんセンター 部長
葛谷和夫	愛知県がんセンター 部長
八重樫伸生	東北大学医学部 教授
藤井恒夫	国立病院機構呉医療センター 部長
斉藤俊章	国立病院機構九州がんセンター 部長
竹内聡	国立病院機構神戸医療センター 医長

分担研究課題

若年者における子宮内膜異型増殖症ならびに早期子宮体癌に対する妊孕性温存療法の確立に関する研究
再発卵巣癌における腹水の制御に関する研究
再発子宮頸癌に対する集学的治療の確立に関する研究
子宮頸癌に対するchemoradiationによる治療法の確立に関する研究
子宮体癌に対する術後療法の確立に関する研究
子宮頸癌に対する術前化学療法の確立に関する研究
進行子宮体癌に対する積極的手術療法と化学療法の確立
卵巣癌肝転移に対する新戦略：腹腔内リザーバーおよび肝選択的導注リザーバーを用いたpaclitaxel腹腔内投与併用導注のphase I/II pilot study

14 - 10 婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発に関する研究

総括研究報告

1 研究目的

婦人科悪性腫瘍は、若年者の早期がんでは妊孕性温存の要求があり、それに応えるべく治療法の開発を行わなければならない。一方進行がんに対しては従来より手術療法、放射線治療を組み合わせた集学的治療が行われていたが、1970年後半より多数の抗癌剤が開発され臨床応用されるようになり、手術、放射線に加えて抗癌剤の3者による集学的治療法を行うことが可能となってきた。そこで抗癌剤を治療に取り入れ、従来の治療法との組み合わせることにより、良好な予後が得られることや、副作用が減少することが期待できる。本研究班では進行癌に対してのこれら集学的方法による新たな治療法の確立を目指す一方、初期癌に対しては妊孕性を温存する治療法の確立を目指している。前者については原発巣が大きく従来の広汎子宮全摘出術では予後が不良な子宮頸癌に対し、術前（ネオアジュバント）化学療法を行うことが、予後を向上させるか否かを確かめることを目的として、無作為化比較試験を多施設共同研究としてスタートした。本研究は化学療法のためのJCOGによりqualifyされた施設でのみ実行可能な臨床研究である。しかもその成果は今後の子宮頸がんの治療法に大きな影響を与えられと考えられる。後者については最近増加が示唆されている子宮体癌のうち0期か1a期(G1)の早期癌症例に子宮、卵巣を温存して妊孕性を維持する治療法としてホルモン療法の有効性を前方視的研究により評価し、より正確なエビデンスを臨床の場に提供することを目的とした。予後不良症例が多い卵巣がんについては、頻回の化学療法後の再発例に対しQOLを考慮に入れた治療法の開発を目指している。

2 研究成果

1) 早期子宮体癌に対するホルモン療法の効果：早期子宮体癌に対する高用量MPA投与による妊孕性温存療法のPhase II trial

子宮体癌は欧米では婦人科癌の中で最も頻度の高い悪性腫瘍であるが、本邦でも次第に増加してきている。治療法としては子宮摘出と両側付属器摘出からなる手術療法が標準的治療である。しかしながら本腫瘍は不妊を訴える若年者にも好発する腫瘍であり、それらの患者では妊孕性を維持した治療を希望することが多い。そこで妊孕性の維持を希望する0期または1a期の症例に対し、

高用量のゲスターゲンの抗腫瘍効果とその後の妊娠率についての臨床第II相試験を行った。症例登録は平成15年3月に終了し、現在プロトコルにより3年間の経過追跡中である。42例の登録があり目標症例数の40例に到達した。中央病理診断を行い病理学的に腫瘍消失効果を評価しているが、最終的に腫瘍消失率は0期（異型内膜増殖症）の症例で82%、1a期症例で44%であった。有害事象は軽度で、登録期間中に病変が再発し手術に至った症例は15例であるが子宮外に癌が広がっていた症例はない。また現時点で9例（21%）が妊娠し、そのうち4例は正期産で生児を得た。本研究の最終結果は最終登録から3年後の平成18年に明らかとなる。治療法自体の副作用は少なく、また効果が認められなかった症例でも試験期間に明らかに癌が進行した症例はなく、臨床において安全に使用可能な治療法であることが確認された。本研究でえられたエビデンスは体癌のホルモン療法のエビデンスとしては最も高いものであり将来臨床で役立つことが期待される。（嘉村 敏治、全員）

2) 再発卵巣癌における腹水の制御に関する研究

進行卵巣がんでは、腹腔内において、卵巣や大網に存在する比較的大きな腫瘍性病変と比較的小さな腹膜播種が存在する。標準治療では、最初に腫瘍性病変を切除し、残された播種性病変を化学療法で消滅させるのが治療戦略である。現在の標準治療では腫瘍縮小手術を先行させ、その後に化学療法を行っている。根治には腫瘍縮小手術で残存腫瘍が1 cm未満となる手術が必要条件だが、その達成率は約40%にすぎない。化学療法先行（NAC）で小播種性病変を消滅させ、大腫瘍性病変も縮小させたのちに切除することが新戦略として考えられる。術前/術後化学療法＋腫瘍縮小手術からなる治療法（NAC）を行う場合には、悪性診断、原発巣の診断、進行期診断、組織型診断（抗がん剤感受性と関連）を開腹せずに行うことが求められる。その場合、画像診断、細胞診断、腫瘍マーカーで診断を行うが、今回は治療前の腹水、腫瘍穿刺細胞診について検討した。本研究は臨床試験ではなく、一般臨床の範囲の中で、手術で摘出困難である症例を選択し、インフォームドコンセントを得て行った。1999年～2003年に初回治療を行なった卵巣癌127例のうち初回治療前に腹水ないし腫瘍穿刺細胞診を行なった34例の細胞診所見を検討した。初回腫瘍縮小手術を行ったのが24例とNACを行った症例は10例である。悪性であることの診断精度と組織型の診断精度について検討した。組織型につい

14 - 10 婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発に関する研究

ては、化学療法抵抗性癌（明細胞腺癌および粘液性腺癌）と化学療法感受性癌（漿液性腺癌および類内膜腺癌）の区別がつかどうかについて検討した。明細胞腺癌3例はいずれも陽性で組織型の推定が可能であった。粘液性腺癌3例は疑陽性が1例、陽性が2例であった。漿液性腺癌25例と類内膜腺癌2例はsuspiciousが1例、26例はpositiveで24例はそのどちらかの組織型との推定が可能であった。癌肉腫の1例は腹水細胞診、腫瘍穿刺細胞診がともにnegativeであった。化学療法の有効率が高い漿液性・類内膜腺癌（NACに適する）と判定し組織診断と一致したものをtrue positive、他の組織型ないし他の組織型の可能性が有る（NACに適さない）と判定し漿液性・類内膜腺癌ではなかったものをtrue negativeとするとsensitivityは88.9%、specificityは100%、positive predictive valueは100%であった。これらの症例のうちNAC療法が行われた症例は10例で、4コースのTJ療法後全例がPRとなりinterval cytoreductive surgeryではoptimal以上の手術完遂度が得られた。術前の腹水・腫瘍穿刺細胞診は進行卵巣癌症例にNAC療法を行なう際の選択規準の1つになると考えられた。卵巣癌は進行症例でも可能な限りのDebulking surgeryを行なうことが標準治療となっている。しかし画像診断などによりoptimal surgeryが困難と予測される症例ではNAC療法後が考慮される。この際、悪性の確認、転移性卵巣癌の否定や抗癌剤感受性の漿液性、類内膜腺癌の推定が重要で、画像検査や腫瘍マーカー測定とともに腹水、胸水、腫瘍穿刺液の細胞診が症例選択に重要であることが示された。卵巣がん、卵管がん、腹膜がんIII/IV期に対する術前/術後化学療法+腫瘍縮小手術という新集学的治療体系と現在の手術先行の標準治療とで、ランダム化比較試験が予定されており、細胞診断所見を適格規準に含めることができる。腹水や腫瘍穿刺液による悪性診断と、化学療法感受性に関わる組織型の診断が正確にできることは、今後、卵巣癌でのNACが標準治療になる上で、重要な情報である(吉川 裕之、全員)

3) 再発子宮頸癌に対する集学的治療に関する研究

子宮頸癌については再発病態に対する治療を探索的に明らかにすることが予後向上の上で重要である。そこで当院の最近12年間に於ける1,2期子宮頸癌初回治療805例のうち再発した189例(24%)の実態を調査した。初回再発の病巣は骨盤内が52例、遠隔転移が98例、両者同時が39例であった。術後照射再発例での骨盤内再発病変は40%

に見られたが手術のみの症例では73%と術後放射線照射の骨盤内制御は良好であった。しかしながら再発後の長期生存例は専ら手術のみの群に限られており、組織学的予後不良因子に関しては現在の放射線療法の効果が十分でない可能性がある。そこでこれらの症例に対しては化学療法を追加したchemoradiationも予後向上の一手段であると考えられる。再発例の中で治療が奏功し治癒が期待できる病巣は手術あるいは放射線治療の適応となる限局した病巣であった。再発に対する手術は長期生存が期待できる治療であるが、適応症例は少ない。しかしながら、このような症例に対して骨盤内除臓術を含め可能な手術ができるように準備と技術を高めておくことが必要と思われた。(恒松 隆一郎)

4) 局所進行子宮頸癌に対するネオアジュバント化学療法の効果

Bulky I/II期の子宮頸がんに対するNAC+手術 vs 手術のランダム化比較試験

bulky子宮頸癌Ib2, IIb期の予後は不良である。これらに対して我が国の多くの施設で初回治療として広汎子宮全摘が行われている bulky I/II期の治療成績を改善することを本研究の目的とした。これらの子宮頸癌を対象とし、「術前化学療法+手術の群」と「手術」の群の生存期間を比較し、術前化学療法の有用性を評価する。本研究のプロトコル概要は以下の通りである。Control群では広汎性子宮全摘術±放射線治療、NAC群では術前化学療法+広汎性子宮全摘術±放射線治療。NAC群では術前化学療法2サイクル終了後NCまたはPDで、手術不可能と判断された場合はプロトコル治療中止とし、放射線治療を行う。プロトコル治療が終了した場合は無治療で経過観察とし、病状が進行(Progression)した場合は後治療に移行する。登録症例数：220例、登録期間：4年、追跡期間：登録終了後4年を予定している。現在までに120 症例が登録された。

(藤井 恒夫、全員)

5) 術後のhigh risk症例に対する5-FU+NDP併用によるadjuvant chemo-radiationの試み

当院では1992年に放射線治療と低用量CDDPとの併用療法を始めたが、最近ではCDGPの標準用量での投与による直接的な抗腫瘍効果を期待し、1998年から5FU (700mg/m², day 1-5) +CDGP (120-140mg/m², day 6)を使用した化学療法+放射線の交替療法(alternative chemo-radiation)を中心に施行している。1991~2004年に当院で放射

14 - 10 婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発に関する研究

線治療を中心に治療した進行子宮癌症例は174例を対象とし、これらの臨床記録より治療内容・予後を検討した。平均年齢は64.3歳、生存症例の経過観察期間の中央値は36.4ヶ月であった。臨床進行期はIIb期が70例、III期が79例、IV期が25例であった。計85例に化学療法を併用し、その内訳は低用量CDDP投与（6mg/日、10 - 15日間投与）が13例、BLM+IFM+CDDPが5例、5FU+CDGPが61例、CDGP単剤の1日投与が1例、CDDP単剤の1日投与が1例、CDDP+ CPAが1例、5FU+CBDCaが2例であった。174例全体の3年生存率は71%、3年無病率は54.2%で、FIGO臨床進行期別ではIIb期70例の3年生存率は81.5%、3年無病率は63.1%、III期70例の3年生存率は71.4%であった。放射線治療単独で治療したFIGO IIb期44例の3年生存率は79.2%、III期37例の3年生存率は60.9%、5FU+CDGPを併用したIIb期24例の3年生存率は92.3%、III期27例の3年生存率は79.5%、比較的良好な予後が得られた低用量CDDP投与を併用したIII期11例でも3年生存率65.5%、3年無病率70.0%と同様の結果であった。Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析で予後因子を検討したところ、生存期間による解析では、FIGO進行期・組織型が独立した予後因子であったが、無病期間による解析ではFIGO進行期・組織型・併用化学療法のみが有意であった。174例中、再発した症例は合計で77例（44.3%）、放射線単独で治療した症例では44例（49.4%）、5FU+CDGPを併用した症例では18例（29.5%）であった。5FU+CDGPを併用した61例の平均投与回数は2.44コース（範囲1 - 3日）で、G3以上の血液毒性は、白血球減少が72.1%、好中球減少が47.5%、血小板減少が47.5%、貧血が31.0%に認められた。また5FU+CDGP併用の化学療法+放射線治療の治療期間の平均は99.8日で、放射線単独による平均治療期間71.3日、低用量CDDPを併用した場合の平均治療期間64.2日に比べて長かった。（葛谷 和夫）

6) 子宮体癌に対する術後療法の確立に関する研究

東北大学附属病院で治療した子宮体癌症例188例を対象として従来の治療法による成績を検討した。III、IV期の進行子宮体癌においては補助療法としてCAP療法(cisplatin, adriamycin, cyclophosphamide)を中心とした化学療法や放射線療法を施行してきたが、5年生存率はIII期で62%、IV期で20%と低く、新規抗癌剤による化学療法の確立が望まれる。子宮体癌の手術療法や補助療法については統一した見解が得られておらず、それが子宮体癌の標準的治療の確立を妨げる大きな要因となっ

ている。そこで今年度は東北大学附属病院産婦人科で治療した子宮体癌症例の治療法と予後について検討した。1993年から1998年までの6年間に当院で治療した体癌症例188例を対象とした。Kaplan-Meier法により生存率の検討を求め、log rank testを用いて検定した。予後因子の解析はCoxの比例ハザードモデルを用いた。その結果、標準的な手術術式を単純子宮全摘術(ATH)、両側付属器切除術(BSO)、骨盤リンパ節郭清(PLA)とした。ただしIV期症例に対してはATH+BSOのみとし、化学療法を追加した。手術不適例を以下に設定し、これらに対しては放射線療法を選択した。手術不適例：BMI (body mass index)>35の高度肥満、PS 4、宗教上の理由や合併症のある症例、75歳以上の高齢者など。またBMI>32、PS 3、70歳以上の高齢者にはリンパ節郭清を施行しなかった。術後補助療法の施行基準は、術後進行期 a期と b期の場合には組織学的分化度G3、脈管侵襲、特殊組織型(漿液性、明細胞腺癌などを示すものとし、c期以上のものは全例で施行した。補助療法としてはCAP療法または放射線療法を選択した。平均年齢は55.3歳、進行期は、I期133例、II期 18例、III期25例、IV期5例であった。治療内容では、手術のみが95例、手術+化学療法が64例、手術+放射線療法が16例、手術+化学療法+放射線療法が6例であった。子宮体癌の5年生存率はI期(95%)、II期(100%)、III期(62%)、IV期(20%)であった。多変量解析による予後因子の検討では年齢(60歳以上)、骨盤リンパ節転移、臨床進行期が有意な予後不良因子であった。病変が子宮に限局しているI、II期の症例では現在の治療法でも良好な治療成績が得られることが判明した。一方III期やIV期の進行子宮体癌においては現在までのCAPを中心とした化学療法や放射線療法の組み合わせでは十分な成績は得られなかった。このように進行子宮体癌に対しては従来の治療法では満足する治療効果が得られず、Taxane系の薬剤を組み合わせた新しい多剤併用療法の研究が進行中である。

（八重樫 伸生）

7) 進行子宮体癌に対する積極的手術療法と化学療法の確立

進行子宮体癌においては腫瘍減量手術が予後を改善するのか否かは充分検討されていない。われわれは進行症例に対しても術式を拡大した外科的切除と術後補助療法による積極的な治療を行ってきた。本研究は進行子宮体癌において病変の広がりや手術結果、その予後について

14 - 10 婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発に関する研究

後方視的に検討することにより、手術の妥当性を検討することを目的とした。対象は1993年から2003年までに当科で治療を行った子宮体癌352例のうち、初回治療として手術療法を行ったIIIc期以上の51例である。これらについて、明らかな子宮外進展(画像診断または開腹時所見で確認される)の有無、手術方法、手術による残存病変の有無、術後治療法、予後について検討した。その生存曲線をKaplan-Meier法で求め、統計学的検定にはLog-rank法を用いた。全例の推定5年生存率は66.0%と比較的良好であった。残存病変なし群35例と、残存あり群16例の無病期間はそれぞれ34ヶ月、11.5ヶ月(中央値)で前者が有意に良好であった($p=0.015$)。明らかな子宮外進展を認めた群37例と顕微鏡的子宮外進展を認めた群14例の無病期間はそれぞれ15ヶ月、73ヶ月(中央値)で前者が有意に不良であった($p=0.018$)。明らかな子宮外進展を認めた37例中、残存病変なし群21例の無病期間は18ヶ月(中央値)で、残存あり群16例の11.5ヶ月と比べ有意差はないが予後良好な傾向を認めた。術後補助療法は、CEP群17例、TJ群19例、放射線治療群7例であり、TJ群は12例に残存病変を認め、症例の背景に偏りがあったが各群の生存期間に有意差はなかった。今回の検討では腫瘍減量術の有効性が示唆された。一方術後化学療法としてのCEP療法とTJ療法では差がなかった。しかしながら従来術後治療として主であった放射線治療とも比較検討し、積極的手術に術後療法として何が最も妥当であるのかを確立する必要がある。

(齋藤 俊章)

8) 卵巣癌肝転移に対する新戦略：腹腔内リザーバーおよび肝選択的動注リザーバーを用いたpaclitaxel腹腔内投与併用動注療法のphase I/II pilot study

進行卵巣癌の予後改善のために、肝転移症例に対して、肝動脈選択的留置リザーバーを用いたpaclitaxel動注療法と腹腔内paclitaxel投与法を併用し、その認容性、有用性について検討することを研究目的とした。対象患者：上皮性卵巣癌IV期(肝実質転移)、optimal surgery例(残存腫瘍径を1cm以下)、および、前治療2レジメンまでの再発卵巣癌・肝転移例、(明らかなpaclitaxel耐性例を除く)で、文書による十分な説明同意を得られた症例。治療：手術的に留置した腹腔内リザーバーとセルジンガー法で大腿動脈より留置された、動注リザーバーを用いる。腹腔内投与：腹腔内リザーバーより、60 mg/m²のpaclitaxelをday 1, 8, 15のWeekly投与を行う。選択

的動脈投与：day 1, 8, 15のWeekly投与を行う、次のdose levelにより、dose level 1より行う。

Dose level	PACLITAXEL mg/m ²
DL 0	10
DL 1	15
DL 2	20
DL 3	25
DL 4	30

スタディデザイン：パイロットスタディ、フィボナッチ変法。第一エンドポイント：副作用、血中濃度測定、第2エンドポイント：奏効率。現在までの登録患者は1名である。症例47歳、明細胞腺癌肝転移再発。dose level 1 pharmacokinetics (図1)腹腔内の投与は、paclitaxel 60mg/m²を200mlの生理的食塩水に溶解し60分で腹腔内投与する。動注は、15 mg/m²を50mlの生理的食塩水に溶解し、60分で輸注ポンプを用い投与した。末梢血でのpaclitaxel 血中濃度は、2時間でpeak値130 ng/mlを示し、以後緩徐に減少48時間持続した。1コース終了後、腫瘍(標的病変)は、70%縮小した。非標的病変も縮小傾向を認め、8週間後には消失。治療効果は3ヶ月持続した。Adverse Events：腹腔内投与による当通はNSAIDの予防投与によりGrade 1、肝酵素の上昇は、軽度であり、神経毒性も認めなかった。その他カテーテルトラブルも認めなかった。本法により、肝実質転移の奏功した1例を経験した。本法により肝実質転移を治療する可能性が示唆された。今後症例を追加し検討を加える必要があると考える。(竹内 聡)

倫理面への配慮

倫理面への配慮については以下の如く行った。すなわち参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更基準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化されるようにしている。またヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守している。1)研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。2)全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3)データの取り扱い上、患者氏名など直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。4)研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して。臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織

14 - 10 婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発に関する研究

し、研究実施中の第三者的監視を行った。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Yamamoto K, Yoshikawa H, Saito T, Kuzuya K, Tsunematsu R, Kamura T, et al. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. Ann Thorac Surg, 77(4): 1179-1182, 2004.
2. Onda T, Kamura T, Yoshikawa H, et al. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0206. Jpn J Clin Oncol, 34(1):43-45,2004.
3. Onda T, Tsunematsu R, Fujii T, Kamura T, Saito T, Yoshikawa H, et al. Cisplatin, paclitaxel and escalating doses of doxorubicin (TAP) in advanced ovarian cancer: a phase I trial. Jpn J Clin Oncol, 34(9):540-546, 2004.
4. Tsuda N, Kamura T, et al. Vaccination with predesignated or evidence-based peptides for patients with recurrent gynecologic cancers. J Immunother, 27:60-72,2004.
5. Xiao H, Kamura T, et al. Co-expression of Y Box-binding protein-1 and P-glycoprotein as a prognostic marker for survival in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol, 93:287-291,2004.
6. Ohara K, Yoshikawa H, et al. Use of the small pelvic field instead of the classic whole pelvic field in postoperative radiotherapy for cervical cancer: reduction of adverse events. Int Jpn Radiat Oncol Biol Phys, 60(1):258-264,2004.
7. Akahira J-I, Yaegashi K, et al. Expression of E BAG9/RCAS1 is associated with advanced disease in human epithelial ovarian cancer. Brit J Cancer 90: 2197-2202,2004.
8. Akahira J-I, Yaegashi K, et al. Decreased expression of 14-3-3σ is associated with advanced disease in human epithelial ovarian cancer: Its correlation with aberrant DNA methylation. Clin Cancer Res 10: 2687-2693, 2004.
9. Hachisuga T, Saito T, et al. Clinicopathologic study of 56 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen use for their breast cancers. Gynecol Oncol 95:139-144,2004.
10. Kodaira T, Kuzuya K, et al. Long-term clinical outcomes of postoperative pelvic radiotherapy with or without prophylactic paraaortic irradiation for stage I-II cervical carcinoma with positive lymph nodes retrospective analysis of predictive variables regarding survival and failure patterns. Am J Clin Oncol, 27:140-148,2004.
11. Umesaki N, Fujii T, et al. Phase II study of irinotecan combined with mitomycin - C for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix: the JGOG study. Gynecol Oncol 95:127-132,2004.