



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

子宮頸癌

2011年 第1版

NCCN.org



監訳：日本婦人科腫瘍学会
制作：臨床研究情報センター

* Benjamin E. Greer, MD/Co-Chair Ω
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

* Wui-Jin Koh, MD/Co-Chair §
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Nadeem R. Abu-Rustum, MD Ω
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Sachin M. Apte, MD, MS Ω
H. Lee Moffitt Cancer Center
& Research Institute

Susana M. Campos, MD, MPh, MS †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

John Chan, MD Ω
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Kathleen R. Cho, MD ‡
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Larry Copeland, MD Ω
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Marta Ann Crispens, MD Ω
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Nefertiti DuPont, MD, MPH Ω
Roswell Park Cancer Institute

Patricia J. Eifel, MD §
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

David K. Gaffney, MD, PhD §
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Warner K. Huh, MD Ω
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Daniel S. Kapp, MD, PhD §
Stanford Comprehensive Cancer Center

John R. Lurain, III, MD Ω
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Lainie Martin, MD †
Fox Chase Cancer Center

Mark A. Morgan, MD Ω
Fox Chase Cancer Center

Robert J. Morgan, Jr., MD † ‡
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

David Mutch, MD Ω
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Steven W. Remmenga, MD Ω
UNMC Eppley Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

R. Kevin Reynolds, MD Ω
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

William Small, Jr., MD §
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Nelson Teng, MD, PhD Ω
Stanford Comprehensive Cancer Center

Fidel A. Valea, MD Ω
Duke Comprehensive Cancer Center

NCCN
Miranda Hughes, PhD
Nicole McMillian, MS

[NCCN ガイドライン委員会に関する情報開示](#)

Ω 婦人科腫瘍学
† 腫瘍内科学
‡ 血液学
§ 放射線療法／放射線腫瘍学
≠ 病理学
* 作成委員会メンバー

NCCN子宮頸癌委員会メンバーガイドライン更新の要約臨床病期 (CERV-1)IA1期、IA2期 (CERV-2)IB1期およびIIA1期 (CERV-2)IB2期およびIIA2期 (CERV-2)IB2期、IIA2期、IIB期、IIIA期、IIIB期、IVA期 (CERV-4)単純子宮摘出術の際に偶然浸潤癌が発見された場合 (CERV-7)サーベイランス (CERV-8)局所／領域再発 (CERV-9)遠隔転移 (CERV-10)子宮頸癌に対する放射線療法の原則 (CERV-A)再発または転移性子宮頸癌に対する化学療法レジメン (CERV-B)病期分類 (ST-1)

このNCCN子宮頸癌ガイドラインには、子宮頸部に発生した扁平上皮癌、腺扁平上皮癌および腺癌の管理方針が記載されている。

NCCNガイドライン™は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2010

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設で実施されている臨床試験の **オンライン検索**：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリーを参照

NCCN 子宮頸癌ガイドライン 2010 年第 1 版から 2011 年第 1 版への更新は以下の通りである：

全般的な変更：

- 2009 年版の FIGO 病期分類([ST-1](#))および([ST-2](#))を反映させるため、病期分類の表を更新した。
- 新たな FIGO 病期分類を反映させるため、子宮頸癌のアルゴリズムを修正した。
- 新たに「放射線療法の原則」のページを設け、NCCN 子宮頸癌ガイドライン全体における放射線療法に関する具体的な推奨事項と実施方法を提示した([CERV-A](#))。

[CERV-1](#)

- 精査：「血算」と「画像検査」の項目がより明確になるように修正した ([CERV-7](#)でも同様)。

[CERV-2](#)

- IA1 期；初回治療：3 番目の選択肢を「脈管侵襲が認められる場合は、準広汎子宮全摘出術または子宮頸部摘出術＋骨盤リンパ節郭清（リンパ節郭清はカテゴリー2B）」に変更した。
- IA2 期；初回治療：2 番目の選択肢を「小線源治療＋骨盤照射…」から「小線源治療±骨盤照射…」に変更した。
- IB1 期および IIA1 期；初回治療：「妊孕能温存のため病変（IB1 期）に対して広汎子宮頸部摘出術…」を「2cm 以下の腫瘍（IB1 期）に対して広汎子宮頸部摘出術…」に変更した。

[CERV-3](#)

- 手術所見：「骨盤リンパ節陽性または断端陽性または子宮傍結合織浸潤陽性」を「骨盤リンパ節陽性および／または断端陽性および／または子宮傍結合織浸潤陽性」に変更した ([CERV-7](#)でも同様)。
- 「傍大動脈リンパ節陽性…」；最下部の経路：
 - 「胸部CT/PET」を「胸部CTまたはPET-CT」と明確化した。
 - 「全身療法／個別化RT」を「全身療法±個別化RT」に変更した ([CERV-5](#)および[CERV-6](#)も同様)。

[CERV-4](#)

- 画像検査のみ；リンパ節腫脹陽性：「臨床的に適応がある場合は FNA」を「針生検を考慮」に変更した。

[CERV-5](#)

- 「骨盤リンパ節陽性／傍大動脈リンパ…」を「骨盤リンパ節転移陽性かつ傍大動脈リンパ節…」に変更した。

[CERV-6](#)

- 「後腹膜リンパ節郭清」を「腹膜外リンパ節郭清」に変更した。

[CERV-7](#)

- 「脈管侵襲を伴う IA1 期」の経路：「任意（IB2 期以上）麻酔下での膀胱鏡検査／直腸鏡検査」を推奨から削除した。

[CERV-8](#)

- サーベイランス：「症状に関する患者教育」を追加した。
- 精査：「骨盤／腹部／胸部の CT/PET」を「臨床的に適応があれば追加の画像検査」に変更した。
- PET-CT に関する脚注「h」を新たに追加した。

[CERV-9](#)

- 骨盤中央以外の癌：「断端辺縁部または陽性断端部に対する切除術＋IORT」の前から「骨盤除臓術」を削除した。
- 「プラチナ製剤を含む化学療法」を「化学療法」に変更した。

[CERV-10](#)

- 切除可能：「RT＋同時化学療法」を「RT±同時化学療法」に変更した。

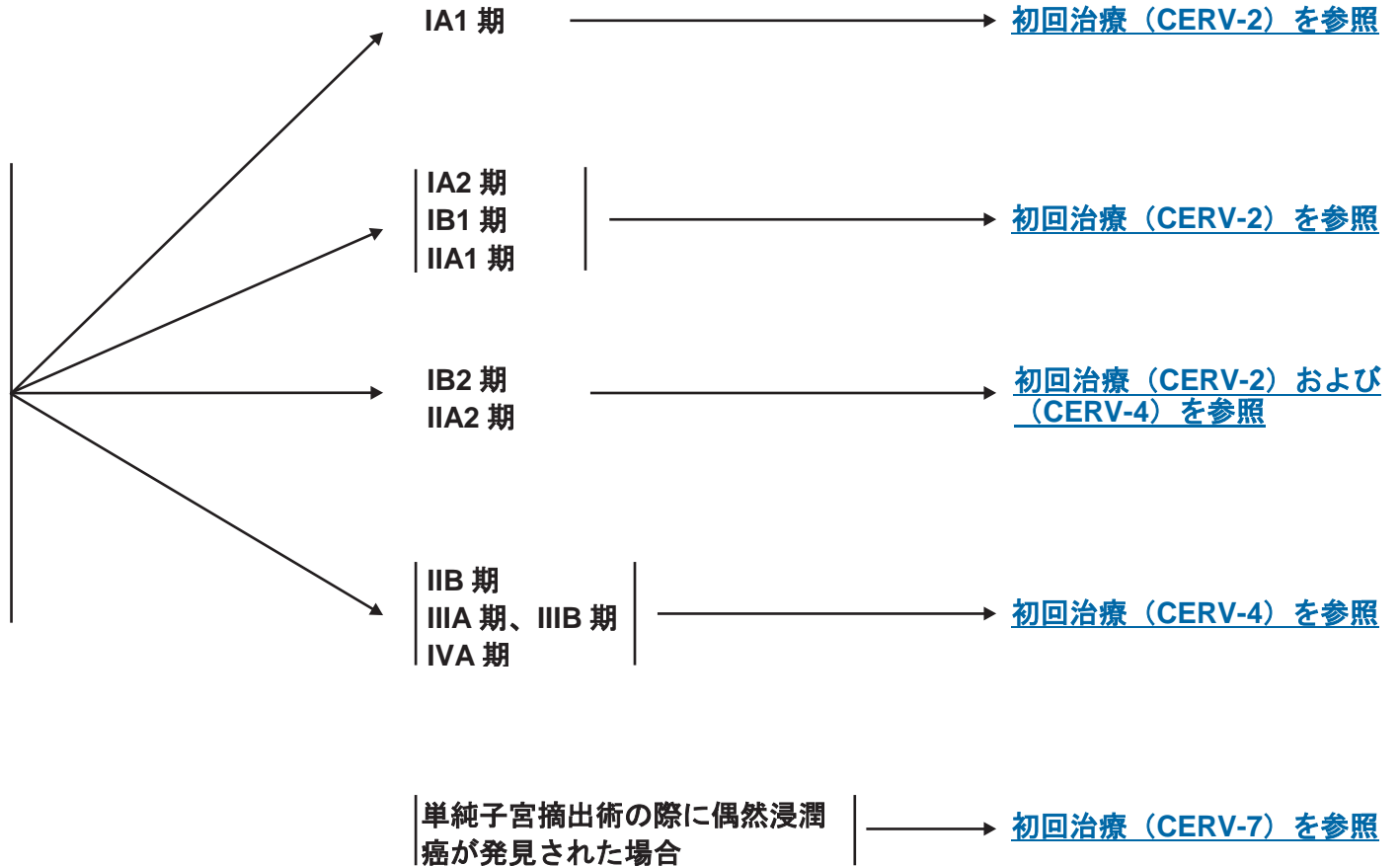
[CERV-B](#) 再発または転移例に対する化学療法レジメン

- 一次治療としての多剤併用療法：「シスプラチン／パクリタキセル」を「カテゴリー1」から「カテゴリー2A」に変更した。
- 二次療法：
 - 表記を「下記の薬剤は特に指定のない限りカテゴリー2Bである」に変更した。
 - 「エピルビシン」と「リポソーム化ドキシソルビシン」を削除した。
 - 「ペメトレキセド」と「ビノレルビン」を「カテゴリー2B」から「カテゴリー3」に変更した。
- [NCCN 卵巣癌ガイドラインの「薬物反応の取り扱い \(OV-C\)」](#)のページを参照する脚注を新たに追加した。

精査

- 病歴と診察
- 血算（血小板を含む）
- 子宮頸部生検、病理学的検討
- 適応があれば円錐切除診^a
- 肝／腎機能検査
- 画像検査
（IB1期以前は任意）：
 - ▶ 胸部X線
 - ▶ CTまたはPET-CT
 - ▶ 適応があればMRI
 任意（IB2期以上）：
 • 麻酔下での膀胱鏡／直腸鏡検査^b

臨床病期



本ガイドラインに記載された病期は、すべて2009年版のFIGO分類に基づくものである（ST-1を参照）。

^a円錐切除診の適応に関する考察（MS-2）を参照。

^b膀胱／腸管浸潤が疑われる場合は、膀胱鏡／直腸鏡検査と生検が必要である。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床病期	初回治療	
IA1 期	筋膜外単純子宮全摘出術 または 妊娠を望む症例や手術不能の症例では経過観察 (円錐切除診で断端陰性の場合に限る)	→ サーベイランス (CERV-8) を参照
	または 脈管侵襲が認められる場合は、準広汎子宮全摘出術または子宮頸部 摘出術+骨盤リンパ節郭清 (リンパ節郭清はカテゴリー2B)	→ 手術所見 (CERV-3) を参照
IA2 期	広汎子宮全摘出術+骨盤リンパ節郭清 ±傍大動脈リンパ節サンプリング	→ 手術所見 (CERV-3) を参照
	または 小線源治療±骨盤照射 (A点総線量: 75~80Gy) ^c または 広汎子宮頸部摘出術+骨盤リンパ節郭清 ±傍大動脈リンパ節サンプリング	→ サーベイランス (CERV-8) を参照
IB1 期および IIA1 期	広汎子宮全摘出術+骨盤リンパ節郭清 ±傍大動脈リンパ節サンプリング (カテゴリー1)	→ 手術所見 (CERV-3) を参照
	または 骨盤照射±小線源治療 (A点総線量: 80~85Gy) ^c または 2cm以下の腫瘍 (IB1期) に対して広汎子宮頸部摘出術+骨盤リンパ節郭清 ±傍大動脈リンパ節サンプリング	→ サーベイランス (CERV-8) を参照
	骨盤照射+シスプラチンを含む同時化学療法 ^d +小線源治療 (A点総線量: 85Gy以上) ^c (カテゴリー1)	→ サーベイランス (CERV-8) を参照
IB2 期および IIA2 期 (CERV-4 も参 照)	または 広汎子宮全摘出術+骨盤リンパ節郭清 +傍大動脈リンパ節サンプリング (カテゴリー2B)	→ 手術所見 (CERV-3) を参照
	または 骨盤照射+シスプラチンを含む同時化学療法 ^d +小線源治療 (A点総 線量: 75~80Gy) ^c +補助療法としての子宮摘出術 (カテゴリー3)	→ サーベイランス (CERV-8) を参照

^c これらの線量は、通常の分割照射での総線量と低線量率 (40~70cGy/h) 小線源治療での等価線量に基づいて設定されたものであり、大半の症例において推奨される。

正常組織の耐容能に基づき治療法を修正すること ([考察 \[MS-12\] を参照](#))。

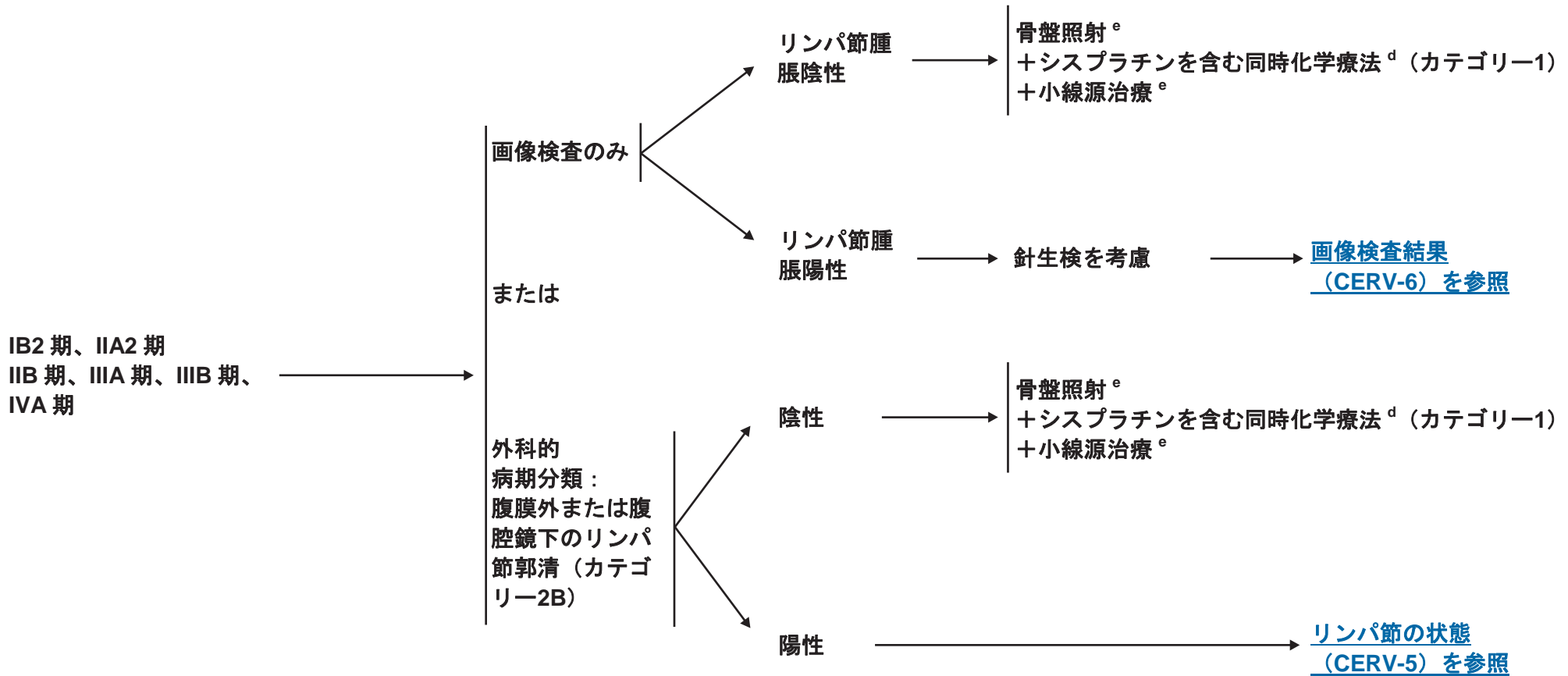
^d シスプラチンを単剤またはシスプラチン+6-フルオロウラシルとして用いるシスプラチンベースの同時化学療法をRTと併用する。

注: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床病期

初回治療



^dシスプラチンを単剤またはシスプラチン+7-フルオロウラシルとして用いるシスプラチンベースの同時化学療法をRTと併用する。

^e子宮頸癌に対する放射線療法の原則（CERV-A）を参照。

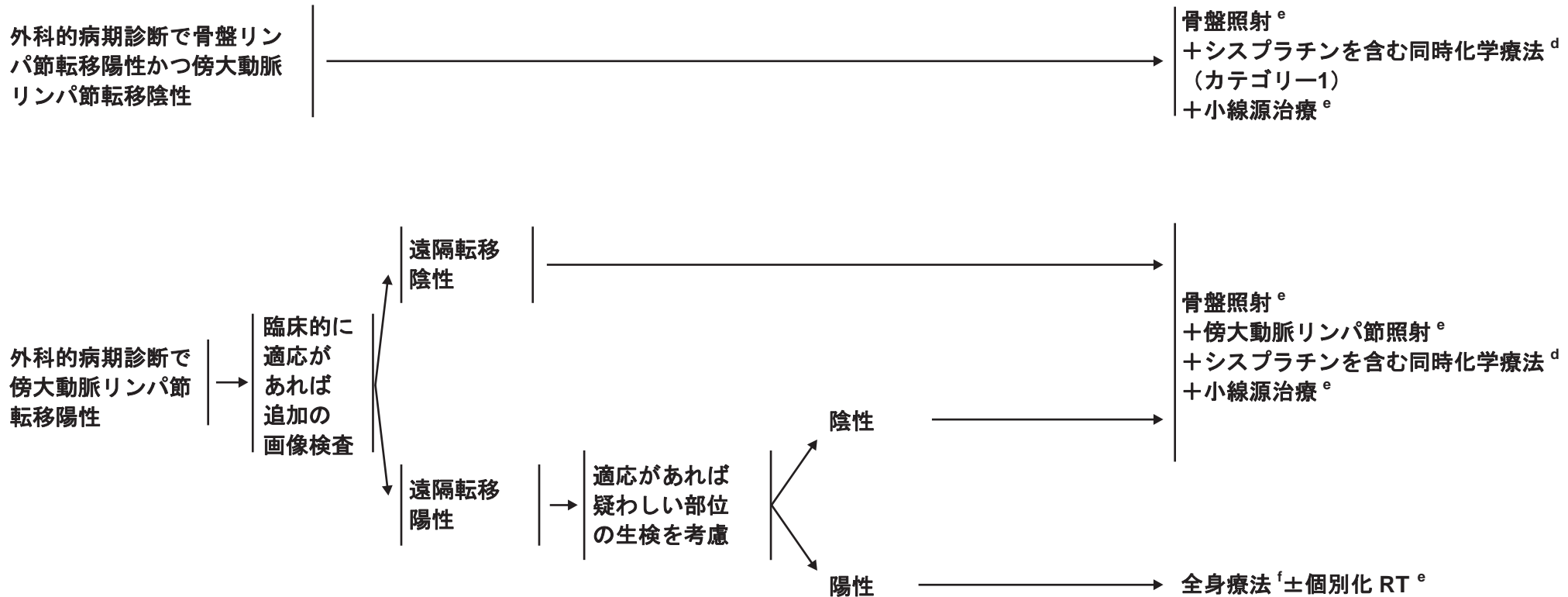
注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランス
（CERV-8）を参照

IB2期、IIA2期；IIB期、IIIA期、IIIB期、IVA期
リンパ節の状態

初回治療



^dシスプラチンを単剤またはシスプラチン+11-フルオロウラシルとして用いるシスプラチンベースの同時化学療法をRTと併用する。

^e子宮頸癌に対する放射線療法の原則 (CERV-A) を参照。

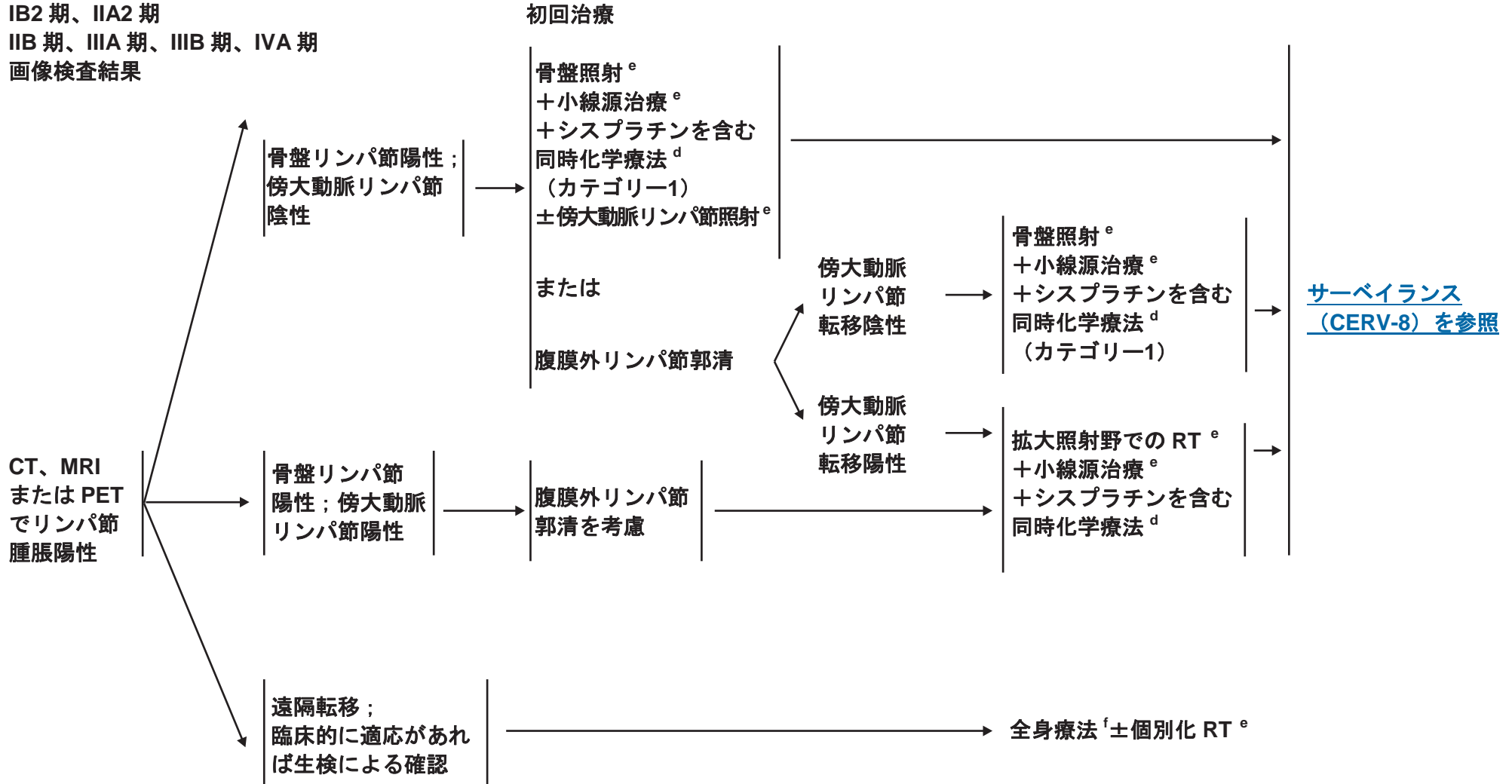
^f再発または転移性子宮頸癌に対する化学療法レジメン (CERV-B) を参照。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランス
(CERV-8) を参照

IB2 期、IIA2 期
IIB 期、IIIA 期、IIIB 期、IVA 期
画像検査結果



^d シスプラチンを単剤またはシスプラチン+12-フルオロウラシルとして用いるシスプラチンベースの同時化学療法をRTと併用する。

^e 子宮頸癌に対する放射線療法の原則 (CERV-A) を参照。

^f 再発または転移性子宮頸癌に対する化学療法レジメン (CERV-B) を参照。

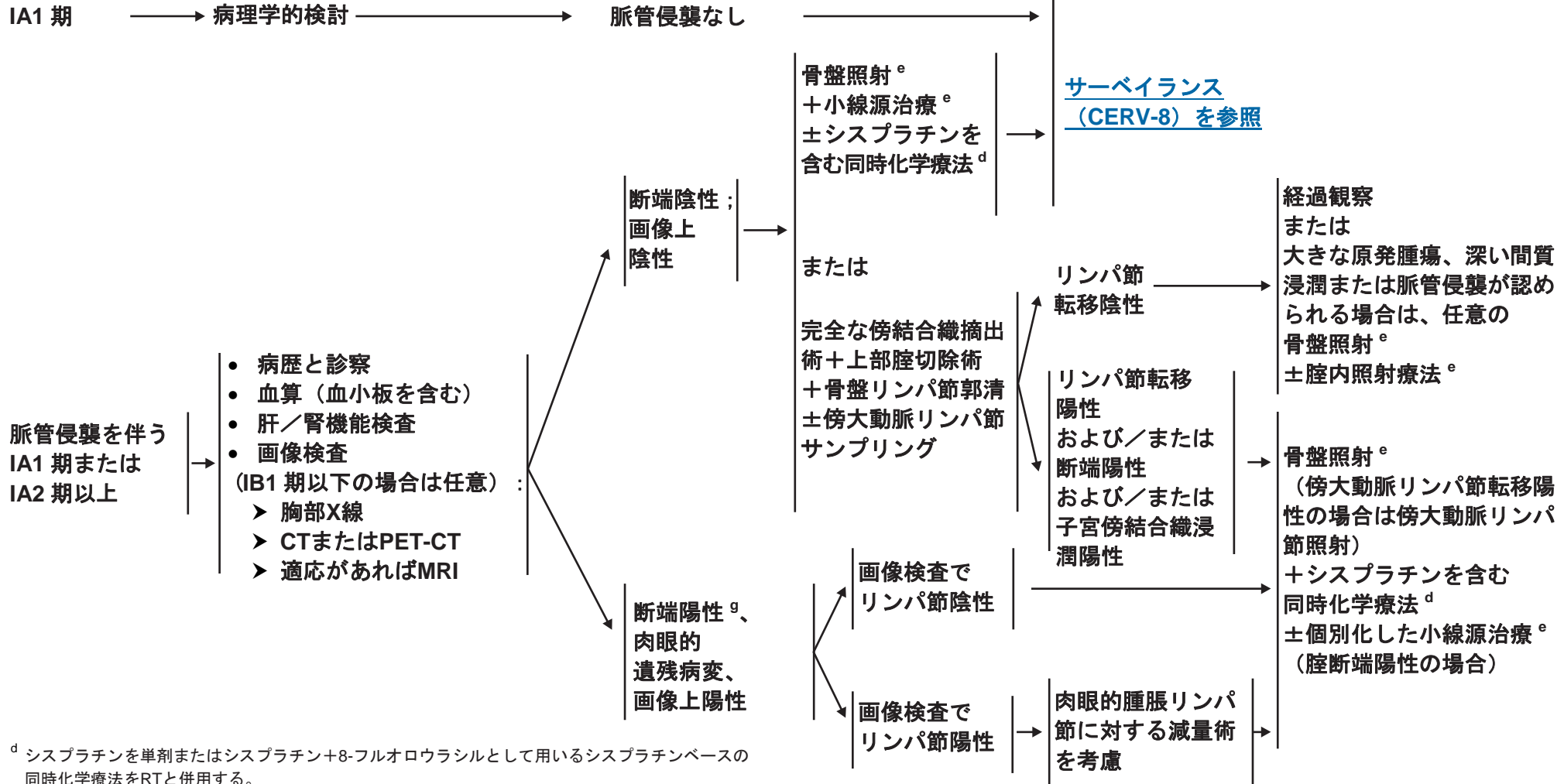
注: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランス
(CERV-8) を参照

単純子宮摘出術の際に偶然浸潤癌が
発見された場合

初回治療



^d シスプラチンを単剤またはシスプラチン+8-フルオロウラシルとして用いるシスプラチンベースの同時化学療法をRTと併用する。

^e 子宮頸癌に対する放射線療法の原則（CERV-A）を参照。

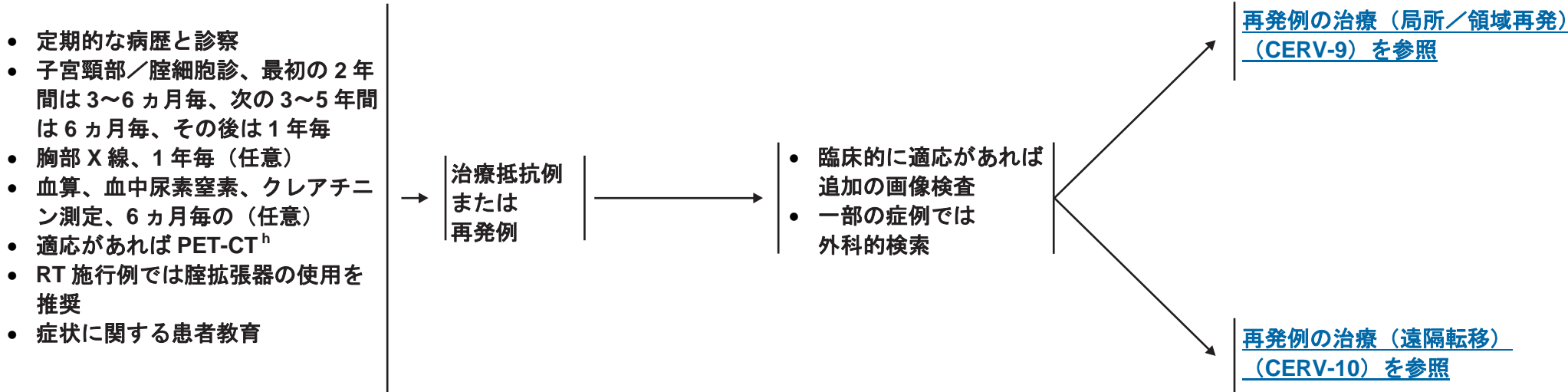
^g 切除断端に浸潤癌が認められる場合。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべての患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランス
（CERV-8）を参照

サーベイランス

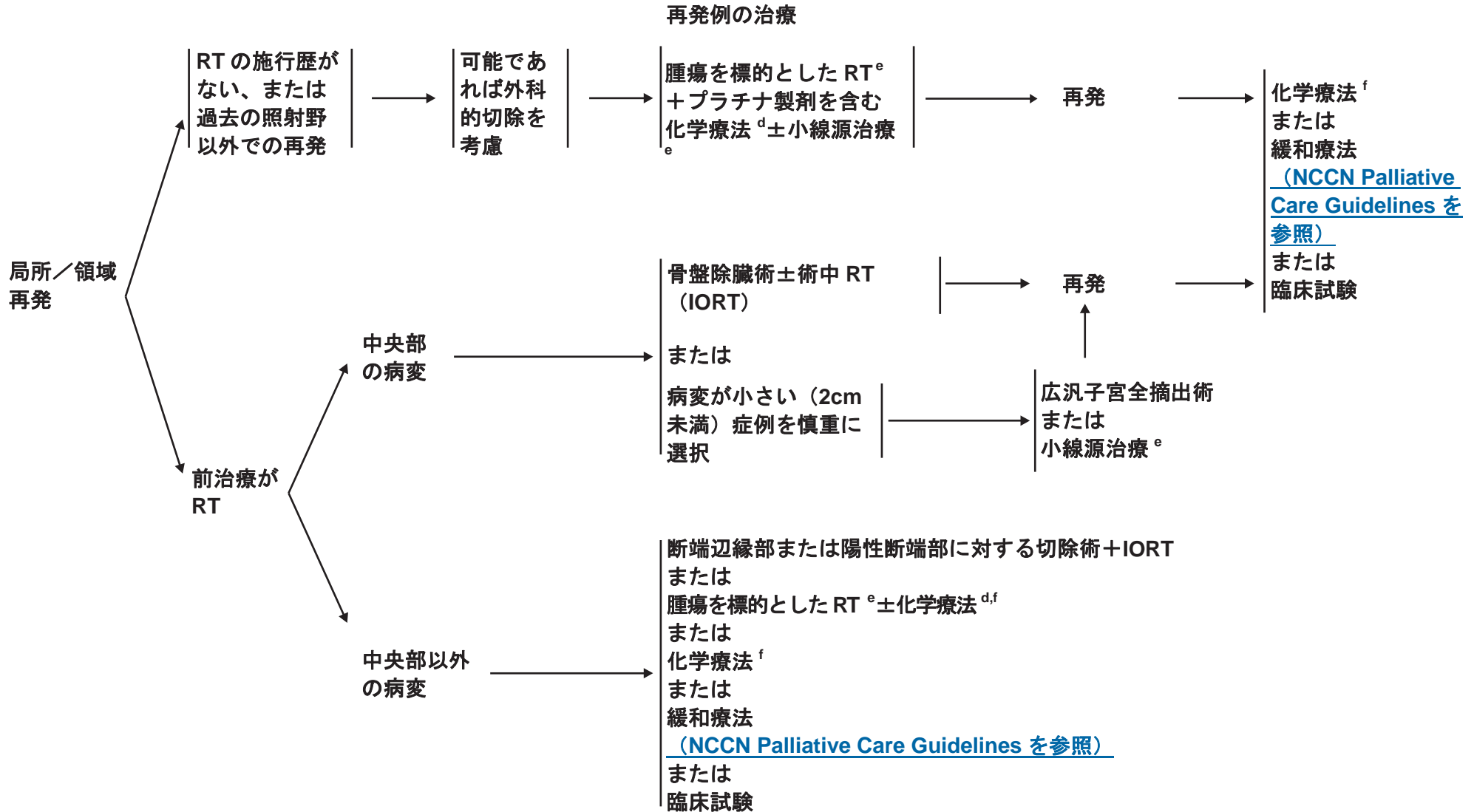
精査



^hPET-CTは、根治可能な救済療法を施行できる孤立性の再発症例や治療抵抗例の検出に有用となりうる。(考察 [MS-7] を参照)

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^d シスプラチンを単剤またはシスプラチン+9-フルオロウラシルとして用いるシスプラチンベースの同時化学療法をRTと併用する。

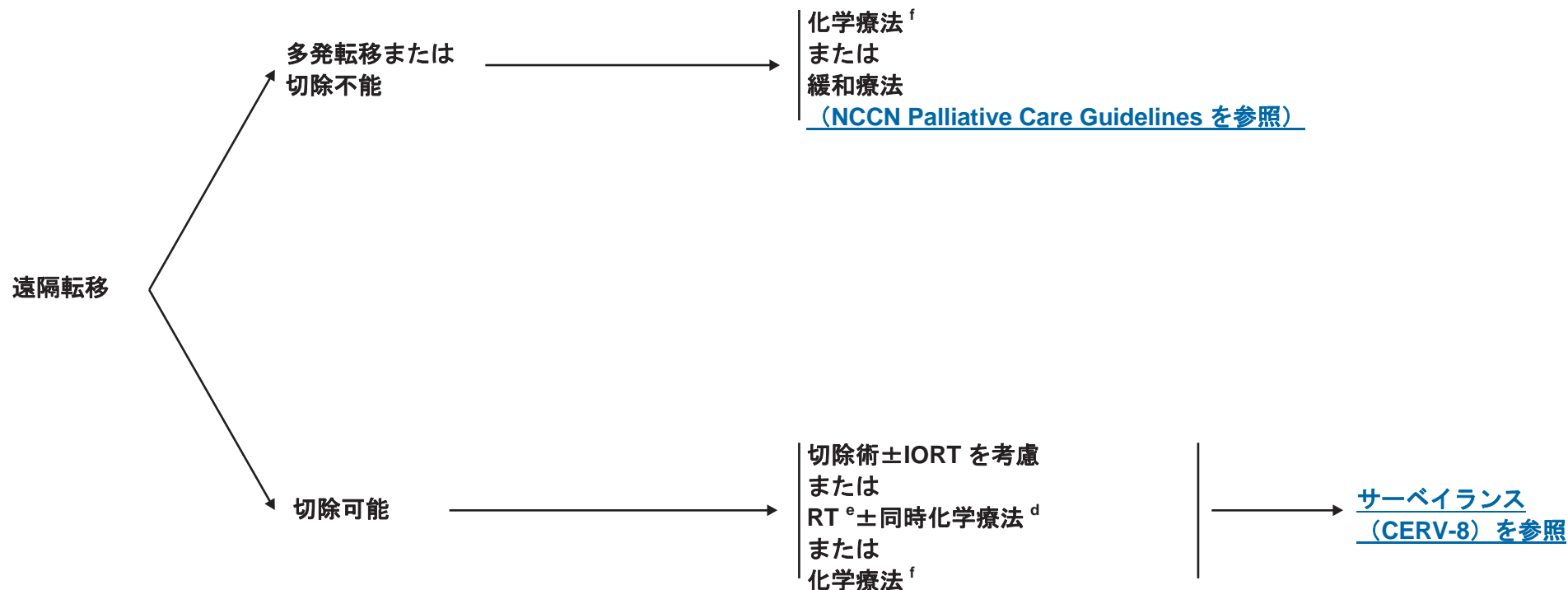
^e 子宮頸癌に対する放射線療法の原則 (CERV-A) を参照。

^f 再発または転移性子宮頸癌に対する化学療法レジメン (CERV-B) を参照。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発例の治療



^d シスプラチンを単剤またはシスプラチン+10-フルオロウラシルとして用いるシスプラチンベースの同時化学療法をRTと併用する。

^e 子宮頸癌に対する放射線療法の原則 (CERV-A) を参照。

^f 再発または転移性子宮頸癌に対する化学療法レジメン (CERV-B) を参照。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

子宮頸癌に対する放射線療法の原則

外照射療法 (EBRT)

- EBRTにおいては、CT 治療計画と標的の形状に合わせた遮蔽 (conformal blocking) の使用が標準と考えられている。MRI は、進行癌症例において軟部組織および子宮傍結合織への浸潤を判定するのに最適な画像検査法である。外科的病期診断が施行されていない症例では、照射範囲に含めるリンパ節の体積を決定する上で PET が有用となる。
- EBRT における照射体積は、肉眼的病変 (存在する場合)、子宮傍結合織、仙骨子宮靭帯、肉眼的病変からの十分にとった腔マージン (3cm 以上)、仙骨前リンパ節、リスクが高い他のリンパ節領域をカバーすべきである。外科手術や画像検査でリンパ節転移陰性と判定された症例では、照射体積に外腸骨リンパ節、内腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節の全領域を含めるべきである。リンパ節転移のリスクが高いと考えられる症例 (腫瘍が大きい場合、小骨盤に限局してリンパ節転移が疑われるか確認された場合など) に対しては、総腸骨リンパ節も含まれるように照射体積を拡大すべきである。総腸骨リンパ節または傍大動脈のリンパ節への転移がすでに確認されている症例では、腎血管の高さ (転移リンパ節の分布によってはさらに頭側) までカバーした、骨盤および傍大動脈領域を含む拡大照射野での放射線療法が必要になるであろう。
- 微小リンパ節転移をカバーするためには約 45Gy (通常の分割法では 1.8~2.0Gy/日) の外照射が必要であり、少量の肉眼的な未切除リンパ節腫脹に対しては、標的の形状に高度に合わせた 10~15Gy の追加照射を考慮してもよい。子宮頸癌のために EBRT が施行される症例の大半では、EBRT の施行中にシスプラチンベースの化学療法 (シスプラチン単剤またはシスプラチン+5-フルオロウラシル) が同時併用される。

小線源治療

- 小線源治療は、未切除の子宮頸癌症例の治療に極めて重要な方法となっている。この治療は通常、子宮内タンデムと腔内留置器具を用いた腔内照射によって行われる。未切除の子宮頸癌症例に対する小線源治療の腔内留置器具としては、患者および腫瘍の解剖学的条件に応じて、オボイド、リング、シリンダー (子宮内タンデムと組み合わせる) を使用することができる。EBRT と組み合わせる場合、小線源治療は、腔内留置器具の良好な配置が可能となる十分な原発腫瘍の縮小が得られる治療の後半から開始される場合が多い。高度に選択されたごく早期の症例 (IA2 期) では、外照射を併用しない小線源治療のみ治療も選択肢の一つとなりうる。
- 腫瘍の形状のために腔内照射療法が不可能となるまれな症例では、組織内照射による治療が最善の選択肢となる場合もある。ただし、このような組織内照射療法は、十分な経験と専門知識を有する医師および施設によってのみ実施されるべきである。
- 子宮摘出術を受けた一部の患者 (特に腔粘膜断端陽性の患者) では、EBRT の追加照射として腔内シリンダーによる小線源治療を用いてもよい。

注: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験: NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

子宮頸癌に対する放射線療法の原則

線量分布に関する検討事項

- 小線源治療の歴史において最も広く用いられた線量パラメータは、A点における線量を特定するシステムを利用したものであり、このシステムでは、解剖学的な検討に基づき、子宮および腔の内部における「放射線源の留置と線量分布」について具体的な指針が導入される。線量は、標準化されたB点や膀胱および直腸の点でも計算される。「三次元」画像誘導小線源治療では現在、隣接する膀胱、直腸、腸管構造物への線量をできるだけ低減しつつ、腫瘍に対する線量分布を最適化する試みがなされている¹。それでも、経験の重視、腫瘍制御の成績、現行の一般診療の大半は、A点線量のシステムに基づいている²。画像誘導小線源治療によって線量分布の改善を試みる場合には、A点線量を用いた推奨線量と比較して、腫瘍に対する線量が過少とならないよう注意すべきである。
- NCCNガイドライン™で提示しているA点線量の推奨値は、従来の広く検証された線量分割法と低線量率小線源治療に基づくものである。これらの推奨線量では、EBRTにおける1日当たりの分割照射線量は1.8~2.0Gyである。小線源治療におけるA点線量は、40~70cGy/hの低線量率(LDR)照射を想定している。高線量率(HDR)小線源治療を用いる場合は、線形二次モデル方程式を用いて、HDRでの名目上のA点線量を生物学的に同等なLDRでのA点線量に変換しなければならないであろう。[\(http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/\)](http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/)。EBRTと組み合わせる場合は、複数の小線源治療計画が用いられてきた。しかしながら、一般的なHDRアプローチの一つとしてタンデムと腔内留置器具による5回挿入があり、各回の名目上のA点線量は6Gyである。したがって、HDRでの名目上のA点線量は5分割で30Gyとなり、これはLDR小線源治療を用いる場合のA点線量(腫瘍代替線量)40Gyと同等であると一般に受け入れられている。

未切除の子宮頸癌に対する根治的放射線療法

- 未切除の子宮頸癌症例(すなわち手術を受けていない患者)は、原発腫瘍とリスクの高い所属リンパ領域に対して典型的には約45Gy(40~50Gy)を照射する根治的EBRTにより治療する。EBRTでの照射体積は、前述のように、手術や画像検査で判定したリンパ節の状態に依存すると考えられる。続いて、子宮頸癌の原発巣に対して小線源治療による追加照射を行う。追加照射でのA点線量(LDR等価線量)は30~40Gyであり、A点総線量は(本ガイドラインで推奨されるように)80Gy(子宮頸部の腫瘍体積が小さい場合)から85Gy以上(子宮頸部の腫瘍体積が大きい場合)となる。肉眼的に転移が認められる未切除のリンパ節には、さらに10~15Gyの(照射体積を減らした)原体照射の追加を考慮してもよい。高線量を(特にEBRTで)用いる場合は、高線量域に含まれる正常組織を排除するか、その量を厳重に制限するよう注意を払わなければならない(考察を参照)。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

つづく

子宮頸癌に対する放射線療法の原則

子宮摘出術後の補助放射線療法

- 一次治療として子宮摘出術を施行した後に病理学的な危険因子が一つでも認められる場合は、補助放射線療法の施行が妥当となる。少なくとも、腔円蓋の上方3~4cm、子宮傍結合織、直接隣接するリンパ節領域（外腸骨リンパ節や内腸骨リンパ節など）は照射範囲に含めるべきである。リンパ節転移がすでに証明されている場合は、前述のように、照射野の上縁を適宜拡大すべきである。標準的な分割法では、一般に45~50Gyの線量が推奨される。肉眼的に転移が認められる未切除のリンパ節には、さらに10~16Gyの（照射体積を減らした）原体照射の追加を考慮してもよい。高線量を（特にEBRTで）用いる場合は、高線量域に含まれる正常組織を排除するか、その量を厳重に制限するよう注意を払わなければならない（[考察を参照](#)）。

術中放射線療法（IORT）

- IORTとは、開腹手術の施行中に、リスクの高い腫瘍床や切除不能な孤立性の遺残病変に対して、高度に焦点を絞って単回照射を行う特殊な治療法である³。この治療法は、過去の照射野内で再発を来した症例で特に有用となる。IORTの施行中には、周囲の正常組織（腸や他の内臓等）をリスク領域から用手的に移動させることが可能である。IORTでは通常、（手術で特定されたリスク領域に合わせた）様々な大きさに予備成形されたアプリーターを用いて電子線を照射するが、このアプリーターで照射の範囲と深さをさらに制限することで、周囲の正常構造物の被曝を回避することが可能となる。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

子宮頸癌に対する放射線療法の原則

(参考文献)

- ¹Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78(1):67-77. Epub 2006 Jan 5.
- ²Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):104-109.
- ³del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist* 2000;5(1):18-25.

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発または転移性子宮頸癌に対する化学療法レジメン[†]
(臨床試験への参加を強く考慮すること)

一次治療としての多剤併用療法

- シスプラチン/パクリタキセル^{1,2}
- カルボプラチン/パクリタキセル³
- シスプラチン/トポテカン⁴
- シスプラチン/ゲムシタビン
(カテゴリー-2B)⁵

一次治療としての単剤療法の候補

- シスプラチン (単剤使用が望ましい)²
- カルボプラチン⁶
- パクリタキセル⁷

二次療法^{††}

(以下の薬剤は特に指定のない限り
カテゴリー-2Bである)

- ベバシズマブ
- ドセタキセル
- 5-FU (5-フルオロウラシル)
- ゲムシタビン
- イホスファミド
- イリノテカン
- マイトマイシン
- トポテカン
- ペメトレキセド (カテゴリー-3)
- ビノレルビン (カテゴリー-3)

[†] シスプラチン、カルボプラチン、ドセタキセル、パクリタキセルは薬物反応を引き起こす可能性がある。(NCCN 卵巣癌ガイドラインの「薬物反応の取り扱い」 [OV-C] を参照)

^{††} 二次療法に関する参考文献は考察に掲載している。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発または転移性子宮頸癌に対する化学療法レジメン
(参考文献)

- ¹ Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009; 27:4649-4655.
- ² Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2004;22:3113-3119.
- ³ Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. Gynecol Oncol 2007;105:299-303.
- ⁴ Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2005;23:4626-4633.
- ⁵ Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA, et al. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 2006;100:385-388.
- ⁶ Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1990;39:332-336.
- ⁷ Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al. An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. Anticancer Drugs 1997;8:657-661.

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべての癌患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

表1 子宮頸癌に関する AJCC の TNM (Tumor-Node-Metastases) 病期分類と FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) の外科的病期分類

TNM カテゴリー	FIGO 病期	外科的・病理学的所見
TX		原発腫瘍が評価不能
T0		原発腫瘍を認めない
Tis*		上皮内癌 (前浸潤癌)
T1	I 期	子宮頸部に限局した子宮頸癌 (子宮体部への進展は無視すべきである)
T1a**	IA 期	顕微鏡的でのみ確認された浸潤癌。上皮基底部からの間質浸潤の最大深度が 5.0mm 以下であり、水平方向の広がりが 7.0mm 以下である。脈管侵襲 (血管またはリンパ管侵襲) の有無は分類に影響しない。
T1a1	IA1 期	間質浸潤の深さが 3.0mm 以下であり、水平方向の広がりが 7.0mm 以下である
T1a2	IA2 期	間質浸潤の深さが 3.0mm を超えるが 5.0mm 以下であり、水平方向の広がりが 7.0mm 以下である
T1b	IB 期	子宮頸部に限局する臨床的に視認可能な病変、または T1a/IA2 期を超える顕微鏡的病変#
T1b1	IB1 期	最大径が 4.0cm 以下の臨床的に視認可能な病変
T1b2	IB2 期	最大径が 4.0cm を超える臨床的に視認可能な病変
T2	II 期	子宮頸癌の侵襲が子宮を越えているが、骨盤壁および腔の下 1/3 には達していない。

TNM カテゴリー	FIGO 病期	外科的・病理学的所見
T2a	IIA 期	子宮傍結合織に浸潤が認められない
T2a1	IIA1 期	最大径が 4.0cm 以下の臨床的に視認可能な病変
T2a2	IIA2 期	最大径が 4.0cm を超える臨床的に視認可能な病変
T2b	IIB 期	子宮傍結合織に浸潤が認められる
T3	III 期	腫瘍の進展が骨盤壁および/または腔の下 1/3 に達した、もしくは腫瘍のために水腎症または無機能腎を来した##
T3a	IIIA 期	腫瘍の進展が腔の下 1/3 に達しているが、骨盤壁には達していない
T3b	IIIB 期	腫瘍の進展が骨盤壁に達した、もしくは腫瘍のために水腎症または無機能腎を来した
T4	IVA 期	腫瘍の進展が膀胱または直腸の粘膜に達した、もしくは小骨盤を越えて進展した (膀胱浮腫だけでは、T4 期と分類する根拠としては不十分である)

* 注: FIGO 分類には現在、0 (Tis) 期は含まれていない。

** 注: 肉眼的病変 (表層浸潤を伴うものも含む) はすべて T1b/IB 期である。

表層浸潤を伴う肉眼的病変は、すべて IB 期に分類される。

浸潤は、最大深度が 5.00mm 以下で水平方向の広がりが 7.00 mm を超える間質浸潤に限定する。浸潤の深さは、元の組織や腺の上皮基底部から 5.00mm を超えてはならない。また、浸潤の深さは、「早期 (最小) の間質浸潤」 (約 1mm) の場合でも、必ずミリメートル単位で報告すべきである。血管/リンパ管侵襲の有無により病期診断の結果を変更してはならない。

直腸診では、腫瘍と骨盤壁との間に癌の存在しない空間が認められない。水腎症または無機能腎が認められる症例は、腫瘍以外の原因の存在が既知である場合を除き、全例がこのカテゴリーに含まれる。

つづく

イリノイ州シカゴの American Joint Committee on Cancer (AJCC) の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science and Business Media LLC (SBM) 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第7版 (2011年) である。(病期分類表の裏付けとなる完全な情報とデータは www.springer.com を参照。) 本資料の引用についてはすべて、出典として AJCC を表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCC の代理人である Springer SBM 社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium (Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104.) から転載。Copyright 2009 (International Federation of Gynecology and Obstetrics の許諾済)

子宮頸癌の病期分類

表 1 (つづき) 子宮頸癌に関する AJCC の TNM (Tumor-Node-Metastases) 病期分類と FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) の外科的病期分類

所属リンパ節 (N)

TNM カテゴリー	FIGO 病期
--------------	------------

NX	所属リンパ節が評価不能
N0	所属リンパ節への転移を認めない
N1	所属リンパ節への転移を認める

遠隔転移 (M)

TNM カテゴリー	FIGO 病期
--------------	------------

M0	遠隔転移を認めない
M1	IVB 遠隔転移を認める (腹膜転移、鎖骨上、縦隔、傍大動脈リンパ節、肺、肝臓、骨などへの転移を含む)

イリノイ州シカゴの American Joint Committee on Cancer (AJCC) の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science and Business Media LLC (SBM) 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 7 版 (2010 年) である。(病期分類表の裏付けとなる完全な情報とデータは www.springer.com を参照。) 本資料の引用についてはすべて、出典として AJCC を表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCC の代理人である Springer SBM 社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium (Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104.) から転載。Copyright 2010 (International Federation of Gynecology and Obstetrics の許諾済)

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1: 高レベルのエビデンス（例、ランダム化比較試験）に基づく推奨で、NCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A: 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B: 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCNの統一したコンセンサスは存在しない（ただし大きな意見の不一致もない）。

カテゴリー3: いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨ではあるが、大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

概要

2010年に米国において新たに子宮頸癌と診断される推定症例数は12,200例であり、このうち4,200例が本疾患により死亡すると推定されている¹。子宮頸癌の発生率は、ヒスパニック/ラテン系米国人、黒人およびアジア系の女性では依然として高いものの、米国人女性の全体では低下傾向にある²⁻⁵。しかしながら、子宮頸癌が世界中の女性にとって重大な健康問題であることは今日でも変わりなく、2002年の全世界における子宮頸癌の年間発生数は493,200例、年間死亡数は273,500例であった。世界的に見ると女性では3番目に多い癌種であるが^{6,7}、そのうち発展途上国での発生例が78%を占めており、そこでは女性における癌死因の第2位となっている。

子宮頸癌の発生に寄与する最も重要な因子は、ヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染であると考えられている。子宮頸癌の発生率とHPV感染率の間には関連性が報告されており、子宮頸癌の発生率が高い国々ではHPVの慢性感染率が10~20%であったのに対し、子宮頸癌の発生率が低い国々では5~10%であった⁶。一方で、HPVに対する予防接種によって特定の型のHPV感染を予防できることから、HPVが関連する一部の婦人科癌を特異的に予防できるものと期待されている（[NCCN子宮頸癌スクリーニングガイドライン](#)を参照）⁸⁻¹²。この他に子宮頸癌との関連性が報告されている疫学的な危険因子としては、喫煙歴、経産数、避妊薬の使用、若年での初交、多数のセックスパートナー、性感染症の既往、慢性の免疫抑制などがある¹³。

子宮頸癌の組織型は、扁平上皮癌が約80%を占め、腺癌は約20%である。人種、民族、地域などによる差もみられるものの、先進国では子宮頸部扁平上皮癌の発生率及び死亡率は大幅に減少しており、効果的なスクリーニングの成果であると考えられている^{2,3,14,15}。これに対して、子宮頸部腺癌はこの30年間で増加してきており、これはおそらく、子宮頸部細胞診によるスクリーニングが腺癌にはあまり有効でないためと考えられている¹⁶⁻¹⁹。腺癌の検出については、HPV検査を用いたスクリーニング法によって改善される可能性がある。またHPVワクチンによる予防接種によっても、扁平上皮癌と腺癌の両方について発生率を低減できる可能性がある^{18,20}。

本NCCN診療ガイドラインは、その定義上、想定されるすべての臨床状況を取り扱っているわけではなく、担当医による適切な臨床判断や治療の個別化の代わりとなるものでもない。子宮頸癌委員会は、本ガイドラインの作成過程において、「規則に対する数多くの例外」についても議論した。

診断および精査

本 NCCN ガイドラインは、子宮頸部に発生した扁平上皮癌、腺扁平上皮癌および腺癌について考察したものであり、神経内分泌癌、小細胞腫瘍、すりガラス細胞癌、肉腫、その他の組織型については、本ガイドラインの範囲外である。

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) による現在の病期分類では、採用できる評価方法がコルポスコピー、生検、子宮頸部円錐切除術、膀胱鏡検査および直腸 S 状結腸鏡検査だけに限定されており、これらよりも複雑な画像診断法や外科手術による病期診断については FIGO 分類には記載されていない。しかしながら、米国では治療法の選択および計画を目的として、CT (コンピュータ断層撮影) や MRI (磁気共鳴画像法)、PET-CT (陽電子放射断層撮影 CT) などの画像検査や外科手術による病期診断も頻繁に行われている²¹⁻²³。

子宮頸癌の初期段階では、何の症候も認められないか、水様帯下、性交後出血、間欠的な不正出血などが認められる。これらの初期症状が生じていても、患者自身が気づいていない場合も多い。子宮頸部への到達が容易であることから、通常は子宮頸部細胞診 (パピニコロウ塗抹検査) と子宮頸部生検だけで正確な診断が可能である (NCCN 子宮頸癌スクリーニングガイドラインを参照)。浸潤性の判定に子宮頸部生検では不十分な場合や、微小浸潤癌について正確な評価が必要となった場合には、円錐切除診が推奨される。しかしながら、腺癌の診断については、上皮内腺癌が子宮頸部のうち検体採取が困難な領域 (すなわち子宮頸管) に発生しやすいことから、子宮頸部細胞診によるスクリーニング法はあまり有効ではない^{5,19}。

疑わしい症状が認められた患者には、病歴聴取、身体診察、血算 (血小板を含む)、肝および腎機能検査などによる精査を施行する。画像検査としては胸部 X 線撮影、CT または PET-CT、MRI (子宮頸管内膜

に発生する上方部分の病変を除外するためなど必要に応じて) などがあがるが、IB1 期以前の症例では画像検査の施行は任意である (CERV-1 参照)。膀胱鏡検査と直腸鏡検査については、臨床的に膀胱または直腸進展が懸念される症例に限って施行すべきである。

当委員会は、病期診断と治療の両方について、腹腔鏡およびロボット支援下のアプローチを本ガイドラインに掲載すべきか否かを議論した。これらの手法は比較的広く用いられるようにはなってきたものの、長期の成績に関するデータはまだ得られていない。腹腔鏡下での病期診断、リンパ節郭清および広汎子宮全摘出術は、満足できる水準での施行が可能となっており、いくつかの NCCN 加盟施設では、症例を選択した上でルーチンに施行されている^{24,26}。米国以外の研究で得られたデータから、腹腔鏡下広汎子宮全摘出術の施行例では 3~6 年間の追跡終了時点で再発率が低下することが示唆された^{27,28}。もう一つの低侵襲手術であるロボット支援下広汎子宮全摘出術も、すでに早期の子宮頸癌患者を対象として施行されている。これら腹腔鏡およびロボット支援下手術の潜在的な長所としては、入院期間の短縮や回復の迅速化などが挙げられる^{29,31}。

病期診断

FIGO 分類では、世界的に見て診断技術の普及度に差がみられる一方で非侵襲的な画像診断法が広く用いられているという現状を考慮して、採用可能な画像検査法を胸部 X 線撮影、静脈性腎盂造影 (IVP)、下部消化管造影のみに限定している。子宮頸癌の病期診断は、依然として臨床評価に大きく依存している。外科的病期診断は臨床病期診断よりも正確であるが、十分な資源を確保できない国々では、外科的病期診断が不可能である場合も多い^{22,32,33}。当ガイドライン委員会は現在、2009 年版の FIGO 分類の定義と病期診断システムを採用している (表 1 参照)^{32,34}。この分類は AJCC (American Joint Committee on Cancer) による承認を受けている³⁵。この新たな病期分類では、IIA 期

がIIA1期（腫瘍径が4cm以下の場合）とIIA2期（腫瘍径が4cmを超える場合）に細分されており、これが以前の1994年版FIGO分類からの唯一の変更点となっている。

FIGO分類については、脈管侵襲が考慮されていないことに留意すべきである³²。FIGOが病期診断の基準に脈管侵襲を組み込まなかったのは、組織標本中の脈管侵襲の有無については必ずしも病理医間で診断が一致しないためである。一部の委員は、脈管侵襲が明確に認められる症例にはIA1期の治療計画は適用すべきでなく、むしろIB1期のガイドラインに従って治療を行っていくべきであると考えている。

MRI、CTおよびPET-CTは治療計画の策定に有用となる場合があるが、定式化された病期診断という用途では受け入れられていない^{22,33,36,37}。またFIGOは、病期診断は比較のための利用を意図したものであって、治療の指針としての役割を意図したのではないとの姿勢を一貫して維持している。以上の事実を受けて本委員会は、治療法の選択や計画の指針としては画像検査（すなわちCTおよびMRI）所見も活用するものの、本ガイドラインにおける治療方針の階層化にはFIGO分類の定義を採用した。MRIについては、子宮頸管内膜に発生する上方部分の病変を除外する場合に有用となる。

初回治療

早期子宮頸癌の初回治療は、手術か放射線療法（RT）のいずれかとなる。ただし手術については、IA期やIB1期、IIA1期の一部などの早期症例や病変が比較的小さい症例のみを対象とするのが通常である。当NCCN委員会では、5件のランダム化臨床試験の結果（表2参照）に基づき、IB2～IVA期症例に対する初回治療としては同時化学放射線療法が第一選択の治療法であるという見解で合意している。化学放射線療法はまた、子宮全摘出術の適応がない症例でも施行可能である。腺癌

の治療については、それだけを特別に評価した研究は少ないものの、扁平上皮癌と同様の方法で効果的に治療可能であることが最近の解析結果から示唆されている^{38,39}。

臨床試験と治療法選択の根拠

イタリアのランダム化試験において、放射線療法単独と広汎子宮全摘出術＋リンパ節郭清との比較が行われた⁴⁰。この試験では、外科的病期がpT2b期（FIGO分類のIIB期に相当）以上、浸潤のない頸部間質が3mm未満、切除断端陽性、リンパ節転移陽性のいずれかの条件を満たす症例に対して術後補助放射線療法が施行された。放射線療法単独群と手術群（一部は術後放射線療法を併用）の間で成績は同等であったが、集学的アプローチが取られた群では合併症の発生率が高かった。この試験については、手術群において術後放射線療法を広く施行しすぎたことと、多くの合併症を招いたことに対して、外科医から批判が寄せられている。

5件のランダム化臨床試験の結果（表2参照）に基づくと、IB2期、II期、III期、IVA期症例に対する第一選択の治療法は、シスプラチンベースの化学療法（シスプラチン単剤またはシスプラチン＋5-フルオロウラシル [5-FU]）による同時化学放射線療法である⁴¹⁻⁴⁶。これらの5試験では、同時化学放射線療法により放射線療法単独の場合と比べて30～50%の死亡リスクの低減が得られることが示された。放射線療法と同時併用する場合化学療法の至適レジメンについて更なる検討が必要ではあるが、シスプラチンベースの同時化学放射線療法が果たす役割は、これら5件の試験によって明確に確立された。このデータに基づき、浸潤性子宮頸癌に対しては放射線療法単独ではなく化学放射線療法を強く考慮すべきであるとの警告が米国National Cancer Institute (NCI) から発表された（<http://www.nih.gov/news/pr/feb99/nci-22.htm>）。これらの試験のうち3件で実施された長期追跡では、シスプラチンベースの同時化学放射線療法によって放射線療法単独または放射線療法＋ヒドロキシウレアの場合と比べて無増悪および全生存率が改善されること

が確認された^{47,49}。また最近実施されたメタアナリシスでは、化学放射線療法によって5年生存率が6%改善されることが報告された（ハザード比 [HR] =0.81、 $P<0.001$ ）⁵⁰。カナダで実施された大規模な集団ベースの症例登録解析（ $n=4069$ ）では、化学放射線療法によって放射線療法単独の場合と比べて成績の改善が得られたことが確認された⁵¹。

化学放射線療法については、忍容性は確認されているものの、急性および長期の副作用が報告されている^{50,52,53}。シスプラチン単剤による化学放射線療法とシスプラチン+5FUによる化学放射線療法とでは、後者の方が強い毒性をもたらす可能性があることから、前者の方が望ましいと考える腫瘍医も存在する⁵⁴。シスプラチンを含む同時化学放射線療法に耐えられない可能性がある症例では、カルボプラチンや非プラチナ製剤を用いた同時化学放射線療法も選択肢の一つとなる^{50,55,59}。同時化学放射線療法を選択する場合は、一般的には骨盤部に対する外照射療法の施行中に化学療法が行われるという点に留意すべきである⁵⁴。「全身地固め療法」（化学放射線療法の完了後に化学療法を追加すること）については、当NCCN委員会は臨床試験（RTOG 0724 など）での施行に限定すべきであると考えている^{50,60,61}。

早期例

入念な臨床評価によって早期子宮頸癌と診断された症例では、初回治療は手術か放射線療法のいずれかとなる。以下では、FIGO分類（表1参照）に従って階層化した治療計画を示す。

IA1 期症例

臨床病期 IA1 期の症例には、一般に筋膜外（単純）子宮全摘出術が推奨されるが、脈管侵襲が認められる場合には、準広汎子宮全摘出術+骨盤リンパ節郭清も選択肢の一つとなる（リンパ節郭清のみカテゴリ-2B）。しかしながら、医学的な理由から手術不能と判定された症例や妊娠を希望する症例では、円錐切除診で断端陰性であれば、経過観

察とすることも可能であろう^{62,63}。妊孕性の温存を希望する IA 期の子宮頸癌症例には、子宮頸部摘出術+骨盤リンパ節郭清+傍大動脈リンパ節サンプリングを考慮してもよい（CERV-2 参照）⁶⁴⁻⁶⁷。

IA2 期症例

IA2 期症例は、広汎子宮全摘出術または広汎子宮頸部摘出術+骨盤リンパ節郭清+傍大動脈リンパ節サンプリングによって治療可能である。骨盤リンパ節転移が既知または疑われる場合は、傍大動脈リンパ節郭清の適応となる。

小線源治療（A 点総線量：75~80Gy）単独と小線源治療+骨盤照射も IA2 期症例に対する治療選択肢の一つである。これらの線量は、通常の分割照射での総線量と低線量率（40~70cGy/h）小線源治療での等価線量に基づいて設定されたものであり、大半の症例において推奨される。高線量率の小線源治療を行う場合は、正常組織の耐容能と生物学的等価線量の計算に基づいて治療計画を修正すべきである（MS-10 の「放射線療法」の節も参照のこと）。

IB 期および IIA 期症例

IB 期または IIA 期症例は、病期および病変の大きさに応じて、手術、放射線療法または同時化学放射線療法によって治療可能である。これらの症例では、骨盤外病変を除外するために、治療法の決定前に PET-CT を施行してもよい。外科的な選択肢としては、まず広汎子宮全摘出術+両側骨盤リンパ節郭清+傍大動脈リンパ節サンプリングが挙げられる⁴⁰。腫瘍が比較的大きく骨盤リンパ節転移が既知または疑われる症例では、傍大動脈リンパ節郭清の適応となる。当委員会の中には、まずは骨盤リンパ節郭清を行って、そこで転移陰性であることを確認してから広汎子宮全摘出術を施行すべきと考える委員も存在する。リンパ節転移が陽性であった場合は、子宮全摘出術は断念すべきであり、そのような症例には化学放射線療法が施行されるべきである。

患者が妊孕能の温存を希望する場合は、腫瘍径が2cm以下のIB1期症例であれば、広汎子宮頸部摘出術+骨盤リンパ節郭清+傍大動脈リンパ節サンプリングを考慮してもよい（CERV-2参照）⁶⁴⁻⁶⁸。ある試験では、IB1期の子宮頸癌患者を対象として広汎子宮頸部摘出術と広汎子宮全摘出術の成績が比較され、4年後時点での腫瘍学的な成績は同程度であった⁶⁸。また別の研究では、早期子宮頸癌で広汎子宮頸部摘出術を受けた後に妊娠を試みた患者の調査が行われ、5年間での累積妊娠率は52.8%であった。ただし、癌の再発率は低かったものの、流産率が高かった⁶⁹。早期扁平上皮癌と診断されて卵巣温存（すなわち子宮摘出術のみ）を選択した閉経前の若年患者（45歳未満）では、卵巣転移率は低いと報告されている^{70,71}。

最近のデータによると、早期子宮頸癌患者における骨盤リンパ節郭清の回避に、センチネルリンパ節生検が有用となりうることを示唆されているが、この手技に関しては、本委員会は妥当性の検証が不十分であると考えている⁷²⁻⁷⁴。しかしながら、本件は今後の研究対象として興味深い分野である⁷⁵⁻⁷⁸。

IB期またはIIA期症例（子宮全摘出術の適応がない症例を含む）に対する選択肢としては、骨盤照射+小線源治療の併用+シスプラチンを含む化学療法も考慮される（CERV-2参照）。同時化学放射線療法はより進行した症例における根治的治療に有効であることが証明されているが、IB1期またはIIA1期症例を対象としてこのアプローチを特別に評価した試験は実施されていない。これらの病期で腫瘍が比較的小さい症例においては、危険性と有益性のバランスを慎重に検討すべきである。

臨床病期がIB2期またはIIA2期で根治的放射線療法を受ける患者については、シスプラチンを含む化学療法の同時併用が生存率を有意に改

善させることが示されている^{41,42}。IB2期またはIIA2期において一次化学放射線療法を受ける患者に対して補助治療としての子宮全摘出術を推奨するか否かについては、本委員会の見解は一致していない（カテゴリ-3）⁴¹。

進行例

従来、本カテゴリ-1はIIB期からIVA期までの症例（すなわち局所進行例）とされてきたが、現在では、多くの腫瘍医がIB2期およびIIA2期症例も本カテゴリ-1に含めている。一次化学放射線療法を受ける進行症例では、放射線療法での照射体積が極めて重要となるが、これは骨盤リンパ節および傍大動脈リンパ節転移の評価によって決定される。IB2期以上の症例には画像検査（PET-CTを含む）が推奨される。MRIは子宮頸管内膜に発生する上方部分の病変の除外に有用となる。しかしながら、疑わしい画像所見が得られた場合は、針生検の施行を考慮してもよい。このような症例では、外科的な病期診断（腹腔鏡下リンパ節郭清術）も選択肢の一つとなる（カテゴリ-2B）。外科的病期診断では、画像検査では識別できない微小リンパ節転移を検出できる可能性もある⁷⁹。

リンパ節転移が陰性の症例と外科的病期診断によって病変が骨盤内に限局していることが確認された症例では、骨盤照射とシスプラチンベースの化学療法+小線源治療の同時併用治療を施行する（カテゴリ-1）^{42,44-46,54}。一方、画像検査で傍大動脈および骨盤リンパ節に転移が認められた症例では、腹腔鏡下リンパ節郭清術を考慮すべきであり、続いて拡大照射野での放射線療法とシスプラチンを含む化学療法+小線源治療の同時併用治療を施行すべきである（CERV-6参照）。傍大動脈リンパ節転移が陽性で遠隔転移も陽性となった症例では、全身化学療法（CERV-B参照）と個別化放射線療法によって治療を行っていく。

転移例

遠隔転移を来した症例（IVB 期症例）に対する初回治療としては、シスプラチンベースの化学療法が施行されることが多い（「転移例に対する全身療法」 [MS-8] を参照）。このような状況では、骨盤内病変と他のすべての症状を制御するために、個別化放射線療法を考慮することができる。

術後補助療法

広汎子宮全摘出術の施行後には、手術時の所見および病期に応じて、術後補助療法の適応となる場合がある。広汎子宮全摘出術が施行された IA2 期、IB1 期または IIA1 期の症例において、リンパ節転移が陰性で危険因子も認められない場合は、経過観察が適切となる。しかしながら、何らかの病理学的な危険因子が発見された場合は、広汎子宮全摘出術の施行後に術後補助療法の適応となる。また IA2 期、IB1 期または IIA1 期であって、術後時点でリンパ節転移は陰性とされたものの、原発腫瘍が大きかった、間質浸潤が深かった、脈管侵襲が認められた、これらいずれかの条件を満たす症例には、シスプラチンベースの化学療法（カテゴリー 2B）を同時併用する（または併用しない）骨盤照射（カテゴリー 1）が推奨される⁸⁰⁻⁸³。

子宮全摘出術＋骨盤リンパ節郭清の施行後にリンパ節転移陰性と判定された IB 期の子宮頸癌患者を対象としたランダム化試験

（Gynecologic Oncology Group [GOG] 92）において、術後補助療法として骨盤照射のみを施行した場合と一切の術後治療を施行しなかった場合との比較が行われた⁸³。この試験では、広汎子宮全摘出術＋骨盤リンパ節郭清の施行後に、（1）1/3 を超える間質浸潤、（2）脈管侵襲、（3）4cm を超える原発腫瘍、以上の危険因子を 2 つ以上有する患者が適格とされた。リンパ節転移陽性の患者と断端陽性の患者は除外

された。2 年後時点での無再発率は、放射線療法群の 88% に対して、無治療群で 79% という結果であった。長期間（12 年間）の追跡後の解析では、骨盤照射による無増悪生存期間の延長が確認され、全生存期間の延長についても明確な傾向が認められた（ $P=0.07$ ）⁸⁴。

骨盤リンパ節転移、断端陽性、子宮傍結合織浸潤をいずれか一つでも満たす症例では、術後骨盤照射＋シスプラチンを含む化学療法の同時併用（カテゴリー 1）⁴³ ± 腔内照射療法によって治療すべきである（CERV-3 参照）。腔内照射療法は、腔粘膜の断端陽性症例に対する追加照射として有用となりうる。広汎子宮全摘出術＋骨盤リンパ節郭清を受けた高リスクの早期症例（リンパ節転移、子宮傍結合織浸潤または断端陽性を認める場合）では、同時化学放射線療法の追加によって全生存率が有意に改善される⁴³。Intergroup Trial 0107 では、IA2 期、IB 期または IIA 期の子宮頸癌で手術時にリンパ節転移、断端陽性または子宮傍結合織への微小浸潤が認められた患者において、シスプラチンおよび 5-FU を骨盤照射と同時併用する術後補助療法に統計学的に有意な有益性が認められた⁴³。

外科的病期診断の際に傍大動脈リンパ節転移が判明した場合は、胸部 CT または PET-CT によって更なるスクリーニングを施行する必要がある。遠隔転移が陽性の症例では、必要に応じて疑わしい部位の生検も考慮すべきである

（CERV-3 参照）。遠隔転移が認められない症例に推奨される治療法は、拡大照射野での放射線療法（骨盤および傍大動脈リンパ節を含む）＋シスプラチンベースの化学療法の同時併用 ± 小線源治療となる。遠隔転移が認められた症例に推奨される治療法は、全身化学療法（CERV-B 参照）と個別化放射線療法である。

サーベイランス

子宮頸癌の治療後サーベイランスについては、最善の方法を示した決定的な研究や統一見解が存在しないことから、本委員会は、加盟施設

における実施パターンと発表済みのコンセンサスに基づく推奨とを組み合わせて提示することとした。患者のフォローアップでは、定期的な病歴聴取および身体診察に加えて、子宮頸部／腔細胞診（最初の2年間は3～6ヵ月毎、その後の3～5年間は6ヵ月毎、その後は1年毎）などを施行する（CERV-8 参照）。パパニコロウ塗抹検査では治療後に無症状となったI～II期の子宮頸癌症例で再発を検出できなかったとする研究が複数存在することから、厳格な細胞診によるフォローアップは正当化されないと示唆する臨床医もいる^{85,86}。子宮頸部および腔細胞診のみでは子宮頸癌再発の検出率は低いことから、強い疑いをもって適切な臨床評価を行うことが重要である⁸⁷。また、再発を示唆する症状について患者教育を行うことも適切となる。

局所・領域（中央または傍大動脈領域）再発のリスクが高い症例では、潜在的に治療可能な無症候性病変を検出するのにPET-CTが有用となりうる⁸⁸⁻⁹⁰。1年毎の胸部X線検査の施行は任意である^{87,91}。半年毎の血算、血中尿素窒素、血清クレアチニン測定などの他の多くの検査についても、臨床的な適応に応じて任意である（CERV-8 参照）。治療抵抗例と再発例においては、再発治療を開始する前に、臨床的な適応に応じた別の画像診断や一部の症例では外科的検索によって評価を行う必要がある（次項参照）⁹²。

放射線療法を受けた患者では腔狭窄が起こりやすくなり、腔狭窄は性機能の障害につながる可能性があるため、骨盤照射の施行後には腔拡張器の使用が推奨される。腔拡張器を使用すれば、腔狭窄の予防または治療が可能となる。腔拡張器の使用は放射線療法の終了後2～4週目より開始し、無期限に使用することができる

(http://www.ukons.org/storage/dilators_guidelines.pdf)。

子宮頸癌の生存者には二次癌の発生リスクがある⁹³。あるデータによると、骨盤領域の癌に対して放射線療法を受けた患者では、特に子宮頸部付近の照射部位（結腸、直腸／肛門、膀胱など）において、放射線誘発性の二次癌が発生するリスクがあると示唆されている。したがって、これらの患者には綿密なサーベイランスの実施が適切となる^{94,95}。

再発例に対する治療

局所／領域療法

初回治療後に子宮頸癌の局所再発を来した症例には、再発病変に対して放射線療法と手術のどちらが施行可能であるかを判定するための評価を実施するべきである。一定の状況下での長期無病生存率は約40%と報告されている⁹⁶。

過去に放射線療法を受けていない患者が局所／領域再発を起こした場合、または過去に受けた放射線療法の照射野の外で再発が起きた場合は、腫瘍を標的とした放射線療法＋プラチナ製剤を含む化学療法±小線源治療による治療が選択肢の一つとなり、可能であれば外科的切除を考慮してもよい（CERV-9 参照）。再発例に対する化学放射線療法では、シスプラチン単剤かシスプラチン＋5-FUを用いるのが典型的である^{97,98}。

放射線療法の施行後に骨盤の中央部で再発を起こした症例には、骨盤除臓術±術中放射線療法 [IORT] に関して評価を行うべきである⁹⁹⁻¹⁰⁵。手術時の死亡率は一般に5%以下である一方、生存率は50%近くまで改善されている¹⁰¹。この根治的手術を施行する場合は、手術による社会心理的および精神的な影響に対処するための適切なりハビリテーションプログラムや再建手術などの措置を講じるべきである^{100,106-108}。放射線療法施行例では骨盤除臓術が一般的な外科的アプローチであるが、中央部に小病変（2cm未満）が存在する場合は、慎重に症例を選択すれば、広汎子宮全摘出術や小線源治療を考慮してもよい。

中央部以外での再発例に対する選択肢には、断端周辺部または陽性断端部を対象とした切除術+IORT、腫瘍を標的とした放射線療法±化学療法、化学療法、緩和療法（[NCCN Palliative Care Guidelines](#)を参照）、臨床試験への参加などがある。根治的な二次治療（手術または放射線療法）の施行後に再度再発を来した患者の予後は不良である。このような症例では、化学療法、緩和療法または臨床試験への参加が検討される。

転移例に対する全身療法

初回診断時であれ再発時であれ、遠隔転移を来した症例での治癒はまれである。しかしながら、遠隔転移の病巣が孤立性のごく少数の症例では、1) 外科的切除±IORT、2) 放射線療法±化学療法、3) 化学療法による長期生存例の報告も散見される（CERV-10参照）。これら以外の大抵の遠隔転移例で適切となる治療法は、化学療法（CERV-B参照）または緩和療法である。

局所的な疼痛管理や外科的切除が適用不能となる大量照射部位での骨盤内再発例における症状緩和は、いまだ解決されていない臨床的課題の一つである。このような部位では、一般に化学療法への反応が不良であり、こうした再発のために発生する疼痛や瘻孔などの合併症を適切に緩和することには、臨床的に困難を伴う（<http://emedicine.medscape.com/article/270646-overview>）。しかしながら、骨転移、傍大動脈リンパ節の疼痛または鎖骨上リンパ節腫脹がみられる症例では、短期間の放射線療法によって症状を緩和できる場合がある^{109,110}。

化学療法については、生存期間の延長やQOLの改善には限られた効果しか得られないものの、放射線療法と骨盤除臓術の適応がない骨盤外転移例および骨盤外再発例には、化学療法が推奨される。化学療法に対して反応が得られた症例では、一時的に疼痛緩和が得られる可能性がある。数件のランダム化第III相試験（次項参照）の結果に基づけば、過去にシスプラチ

ンを放射線増感剤として使用していた転移例では、プラチナ製剤を含む多剤併用レジメンの方が単剤よりも望ましい^{111,112}。

一次治療としての多剤併用化学療法

シスプラチンは転移性子宮頸癌に対して最も有効な薬剤と考えられている¹¹³。しかしながら、転移例の大半は初回治療としてシスプラチン／放射線療法の同時併用療法を受けており、もはやプラチナ製剤の単剤療法に対する感受性は低下している可能性がある^{111,112}。シスプラチン／パクリタキセルやシスプラチン／トポテカンなどのシスプラチンベースの多剤併用化学療法レジメンについては、臨床試験において大規模な検証がなされてきた^{111,112,114-116}。あるランダム化第III相試験（GOG 169）では、264例の適格症例を対象としてパクリタキセル／シスプラチンとシスプラチン単剤の比較が行われた結果、2剤併用の方が高い奏効率を示し（36%対19%）、無増悪生存期間の延長（4.8ヵ月対2.8ヵ月； $P>0.001$ ）が認められたが、生存期間中央値の延長は認められなかった¹¹¹。シスプラチン／パクリタキセルに対して反応が得られた患者では、有意なQOLの改善が認められた。カルボプラチン／パクリタキセルについては、ランダム化試験は実施されていないものの、投与が容易で忍容性も良好なことから、多くの医師がカルボプラチン／パクリタキセルを使用してきた。

GOGによる別のランダム化第III相試験（GOG 179）では、再発または治療抵抗性の子宮頸癌患者を対象として、シスプラチン／トポテカンとシスプラチン単剤との比較が行われた。294例の適格症例が登録されたこの試験では、シスプラチン単剤よりもトポテカンとの併用レジメンの方が、全奏効率（27%対13%； $P=0.004$ ）、無増悪生存期間（4.6ヵ月対2.9ヵ月； $P=0.014$ ）および生存期間中央値（9.4ヵ月対6.5ヵ月； $P=0.017$ ）において優れていることが示された¹¹²。米国のFDAは、進行子宮頸癌に対するシスプラチン／トポテカンの使用を承認している。しかしながら、シスプラチン／パクリタキセル

とカルボプラチン/パクリタキセルの方がシスプラチン/トポテカンよりも毒性が低く、投与が容易である。

最近実施された第Ⅲ相試験（GOG 204）では、転移または再発進行症例 513 例を対象として、シスプラチンを含む 4 種類の 2 剤併用レジメン（シスプラチン/パクリタキセル、シスプラチン/トポテカン、シスプラチン/ゲムシタビン、シスプラチン/ビノレルビン）が評価された¹¹⁶。シスプラチン/トポテカン、シスプラチン/ゲムシタビン、シスプラチン/ビノレルビンがいずれもシスプラチン/パクリタキセルより劣っていることが明白となったため、この試験は早期終了となった。全生存期間に有意差は認められなかったものの、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間（12.9 カ月対 10 カ月）の傾向は、いずれもシスプラチン/パクリタキセルが他のレジメンより優れていることを示唆している。シスプラチン/パクリタキセルには、血小板減少症および貧血の減少と関連性が認められた（ただし悪心、嘔吐、感染症および脱毛症の増加との関連性も認められた）。GOG 204 試験では、シスプラチン/ゲムシタビンが優れたレジメンであることは示されなかったが、忍容性は良好であった。局所進行子宮頸癌を対象とした第Ⅲ相ランダム化試験の結果に基づき、シスプラチン/ゲムシタビンは選択肢として本 NCCN ガイドラインに追加された⁶¹。シスプラチン/ゲムシタビンは、他のレジメンに耐えられない神経障害のある患者に対して有用なレジメンとなりうる。

投与の容易さ、忍容性、腎機能の温存性の高さから、多くの臨床医がシスプラチンよりもカルボプラチンを好んで使用している。シスプラチン/パクリタキセルとカルボプラチン/パクリタキセルを比較した後向きの研究でも、この傾向が確認された¹¹⁷。パクリタキセル/カルボプラチンは、再発または治療抵抗性の子宮頸癌を対象として評価されてきた。25 名の患者にパクリタキセル/カルボプラチンを使用した研究では、全生存期間の中央値は 21 カ月であった¹¹⁸。51 名の患者にパクリタキセル/カルボプラチンを使用した最近の研究では、全生存期間の中央値は 13 カ月であった¹¹⁹。さらに、カルボプラチン/パクリタキセルをシスプラチン/パクリタキセルと比較する第Ⅲ相試験が現在進行中である¹²⁰。非プラチナ製剤の 2 剤併用レジメンについても、現在試験が実施されている¹²¹。

単剤療法

単剤療法

シスプラチンは、一般に最も活性の高い薬剤と考えられており、再発または転移性子宮頸癌に対する単剤での一次化学療法の候補として推奨される。奏効率は約 20~30%と報告されており、時に完全奏効も報告されている^{111,113,122,123}。シスプラチンでの全生存期間は約 6~9 カ月である。カルボプラチンやパクリタキセルについても、忍容性と有効性が報告されており、これらもまた単剤での一次化学療法の候補となる^{124,127}。したがって、手術や放射線療法によるアプローチが適用できない再発例には、単剤（シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル）での緩和療法が合理的なアプローチとなる。トポテカンやパクリタキセルでも完全奏効が報告されているものの、トポテカンにはカルボプラチンやパクリタキセルと比べて強い毒性との関連が報告されている。以上の薬剤以外で、一定の奏効率ないしは無増悪生存期間の延長を示し、二次療法として有用となりうる薬剤（これらは特に指定のない限りカテゴリ-2B である）としては、ベバシズマブ¹²⁸、ドセタキセル¹²⁹、5-FU¹³⁰、ゲムシタビン¹³¹、イホスファミド^{132,133}、イリノテカン¹³⁴、マイトマイシン¹³⁵、トポテカン^{136,137}、ペメトレキセド（カテゴリ-3）¹³⁸、ビノレルビン（カテゴリ-3）¹³⁹などがある。

薬物反応

事実上すべての薬物には、投与中または投与後に有害反応を引き起こす可能性がある¹⁴⁰。子宮頸癌に対する治療において有害反応を引き起こすことが多い薬剤としては、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、リポソーム化ドキシソルビシン、パクリタキセルなどが挙げられる。これらの薬物による有害反応の大半は、軽度の注入反応（皮膚反応、心血管反応、呼吸または咽喉絞扼感など）であるが、より重度のアレルギー反応（すなわち生命を脅

かすアナフィラキシー)が発生する場合もある^{141,142}。さらに、重度の注入反応や軽度のアレルギー反応が発現する場合もある。注入反応はパクリタキセルで起こりやすく¹⁴³、アレルギー反応(すなわち真の薬物アレルギー)はプラチナ製剤(カルボプラチン、シスプラチン)で起こりやすい^{143,144}。

薬物反応の取り扱いについては、[NCCN 卵巣癌ガイドライン](#)において考察している(OV-Cを参照)¹⁴³。過去に生命を脅かす重度の反応を経験した症例では、その反応に関係した薬剤を再投与しないように注意することが重要である。以前に軽度のアレルギー反応を起こしたことのある症例で、同じ薬剤を再投与することが適切と判断された場合は、たとえ症状が消失しているとしても、脱感作レジメンを用いるべきである。様々な脱感作レジメンが公表されており、これらに従うべきである¹⁴⁴⁻¹⁴⁶。過去に薬物反応を起こしたことのある症例では、毎回の投与時に脱感作を行わなければならない。脱感作はほぼ全例で可能である¹⁴⁰。最大限の安全性を確保するため、脱感作は集中治療室で行うべきである¹⁴⁰。

その他の薬剤

ワクチン療法の子宮頸癌治療における役割については、臨床試験での事例を除き、現在のところ確立されていない¹⁴⁷⁻¹⁴⁹。分子標的療法(低分子化合物またはモノクローナル抗体)は現在、臨床試験での評価段階にある^{60,128,150,151}。

緩和療法

治療抵抗性の全身転移を来した症例には、ホスピスケア、疼痛管理、感情および霊的側面の支援などを含めた、個々の状況に合わせた包括的な共同アプローチが必要となる([NCCN Palliative Care Guidelines](#)を参照)。

偶発子宮頸癌

時に筋膜外子宮全摘出術の施行後に偶然、浸潤性子宮頸癌が発見されることがある。こうした患者には、病歴聴取と身体診察、血算(血小

板を含む)、肝および腎機能検査などによる精査を行う。画像検査としては胸部X線撮影、CTまたはPET-CT、MRI(子宮頸管内膜に発生する上方部分の病変を除外するためなど必要に応じて)などがあるが、IB1期以前の症例では画像検査の施行は任意である(CERV-1参照)。

こうした症例に対する適切な初回治療については、決定的なデータは存在しない。本委員会は、脈管侵襲を伴うIA1期症例と1A2期以上(病理所見)の症例に対する治療計画は切除断端の状態に基づいて判断すべきであると考えている。断端陽性で画像上リンパ節転移が陰性の場合、骨盤照射+シスプラチンを含む化学療法との同時併用+個別化した小線源治療が推奨されるべきである(CERV-7参照)。脈管侵襲を伴わない1A1期症例にはサーベイランスを行うべきである。

1A2期以上の症例で切除断端および画像診断が陰性となった場合の選択肢としては、(1)骨盤照射+シスプラチンを含む化学療法+小線源治療の同時併用と(2)子宮傍結合織摘出術+上部腔切除術+骨盤リンパ節郭清+傍大動脈リンパ節サンプリングがある。リンパ節転移が陰性の症例は経過観察とすべきであるが、危険因子(大きな原発腫瘍、深い間質浸潤、脈管侵襲)が認められる場合は、任意の骨盤照射+腔内照射療法によって治療するべきである(CERV-7参照)⁸³。肉眼的な遺残病変、画像診断での陽性所見、リンパ節転移、子宮傍結合織浸潤、断端陽性のいずれか一つでも認められる場合は、シスプラチンをベースとした同時化学放射線療法が推奨される。腔断端が陽性の場合、個別化した小線源治療の明らかな適応となる。

放射線療法

放射線療法は、手術不能で子宮頸癌が未切除のままの症例の管理(例、局所進行癌の症例や手術の適応がない症例に対する根治的治療法とし

て) や、広汎子宮全摘出術の施行後に病理学的危険因子(例、リンパ節転移、子宮傍結合織浸潤、断端陽性、大きな腫瘍、深い間質浸潤、脈管侵襲など)を一つでも有する症例の管理(すなわち術後補助放射線療法として)にしばしば用いられる。

NCCNの治療アルゴリズムでは、放射線療法における一般的な推奨線量を提示しており、これについては「放射線療法の原則」の節で詳述している(CERV-A参照)。ただしこれらの線量については、適切な治療レジメンを策定する上では放射線療法の手法と臨床判断が必須の要素となることから、線量だけで独立した推奨と解釈するべきではない。

IB2期、IIA2期または進行期の症例では、原発腫瘍の体積と流入リンパ節を正確に把握するために、腹部骨盤領域の画像検査(CT、MRIまたはPET-CT)などによる各症例に最適な病期診断の施行が推奨される。施行する画像検査は、腫瘍の進展度、特に腔および子宮傍結合織への進展を明らかにするための臨床所見の慎重な評価と関連付ける必要がある。

放射線治療計画

画像診断法、コンピュータ治療計画システム、直線加速器などの技術面の進歩により、骨盤領域に対する放射線照射の正確性は更なる向上を遂げた。しかしながら、位置的なエラーを避けるためには、腫瘍の進展範囲、潜在的な進展経路、過去の局所・領域再発のパターンなどに関する明確な情報に対して、物理的な線量分布を正確に適合させる必要がある。

標的の形状に合わせた遮蔽(conformal blocking)と線量測定によるCTベースの治療計画が現在の外照射療法における標準と考えられている。小線源治療は、未切除の子宮頸癌症例の治療に極めて重要な方法

となっており、総合治療計画では外照射と組み合わせて施行されるのが通常である。

局所進行癌の症例では、腫瘍を縮小させて腔内での最適な線源留置を可能とするために、最初に40~45Gyの全骨盤照射が必要となる場合が多い。低線量率腔内照射システムにより、小線源治療と外照射によるA点総線量は現在、小さな腫瘍では80Gy以上、大きな腫瘍では85Gy以上が推奨されている。

腔の下1/3に病変が存在する場合は、鼠径リンパ節に対する治療が必要となる。潜在的または肉眼的な傍大動脈リンパ節転移に対する治療に拡大照射野を用いる場合は、腸管、脊髄、腎臓に対する耐容線量を超えないようにしつつ、十分な線量(微小転移巣には45Gy)を確保するべく、入念に計画を立てる必要がある¹⁵²。照射体積と線量に関する全般的な推奨については、アルゴリズムの中で考察している(CERV-A参照)。

強度変調放射線療法(IMRT)が広く施行されるようになってきたが、標的の決定、患者および標的の固定、組織の変形、再現性などに関する課題は現在もなお検証中の段階にある¹⁵³⁻¹⁵⁷。子宮頸癌におけるIMRTの役割については、数件の多施設共同試験において前向きの評価が活発に展開されている。

数件の後ろ向きの解析から、治療の長期化によって転帰が悪化する可能性が示唆されている¹⁵⁸⁻¹⁶²。総治療期間が6~8週間を超える場合、総治療期間が1日延長される毎に骨盤内制御率と原因特異的生存率が約0.5~1%ずつ低下する可能性がある。したがって、ランダム化試験による前向き検討は実施されていないものの、放射線療法の全コース(外照射と小線源治療の両方を含む)は一定期間内(8週間以内)

に完了すべきであり、放射線照射の遅延や分割は可能な限り避けるべきであるとの見解が広く受け入れられている。

正常組織に関する配慮

子宮頸癌における放射線治療計画では、直腸、膀胱、S 状結腸、小腸、骨などの周囲の重要構造物に対する潜在的な影響を考慮に入れなければならない。放射線照射を受けた患者の大半では、ある程度の急性作用（下痢、膀胱刺激症状、疲労など）が出現し、これらは一般に同時併用する化学療法によって増強される。しかしながら、急性作用は薬物投与や支持療法で管理可能となる場合も多く、一般に放射線療法が完了すれば直ちに消失する。

より重大となる遅発性の有害作用（閉塞、線維化／壊死、瘻孔など）のリスクは、照射体積、総線量、1 回線量および照射野に含まれる正常組織に固有の放射線感受性と関連している¹⁵²。最善の治療成績を得るためには、腫瘍に対する線量分布を損なうことなく正常組織の被曝量を最小化するために、入念な遮蔽を行うことが極めて重要となる。さらに、患者固有の条件（炎症性腸疾患、膠原病、複数回の腹部／骨盤手術の既往、骨盤内炎症性疾患の既往、糖尿病など）が線量や照射体積の決定に影響を及ぼす。

大半の患者では 40～50Gy の全骨盤照射が忍容可能であるとの見解が広く受け入れられている。子宮傍結合織や未切除のリンパ節に認められた肉眼的な病変には、嚴重に輪郭を決定した上で 60～65Gy まで追加照射を行ってもよい。腔内照射療法での追加照射には、頸部および腔尖に向かい合うように子宮内でアプリーターを適切に留置するのに注意を要するとともに、膀胱と直腸を最大限移動させるために適切なパッキングも必要となる。

妊娠と子宮頸癌

子宮頸癌は妊婦が診断される癌として最も頻度が高いが、妊婦の子宮頸癌は大半がⅠ期である¹⁶³。一方で、妊娠中に発生した浸潤性子宮頸癌は、臨床においてジレンマを引き起こす。この場合、胎児の成熟が確認できるまで治療を遅らせるか、直ちに病期に基づく治療を受けるかについて、患者は難しい決断を求められる。妊娠中に子宮頸癌と診断されて妊娠の継続を希望した妊婦が胎児の成熟まで癌治療を遅らせた症例が報告されている¹⁶³。胎児の成熟まで治療を遅らせた場合の分娩は、帝王切開により行うべきである。早期の患者は、放射線線維症を回避して卵巣を温存するため、放射線療法ではなく広汎子宮全摘出術＋リンパ節郭清を希望することがある。このような早期症例で胎児の成熟まで治療を遅らせる場合には、帝王切開と同時に広汎子宮全摘出術と骨盤リンパ節郭清を施行することが可能である。放射線療法を選択した症例では、化学療法（これについては前述のとおり）を併用する（または併用しない）従来の放射線療法に修正が必要となる場合がある¹⁶³。早期癌の妊婦に対する腔式広汎子宮頸部摘出術の成功例が数例報告されている¹⁶⁴⁻¹⁶⁷。

要約

米国では、スクリーニングが広く実施されているため、子宮頸癌は減少している。その一方で発展途上国では、多くの女性がスクリーニングを受けられないため、子宮頸癌は増加している（死亡数は約 270,000 人／年）。子宮頸癌に対する有効な治療法（すなわち手術と同時化学放射線療法）により、早期（Ⅰ期およびⅡ期）症例の 8 割とⅢ期症例の 6 割が治癒を得られるようになっている。さらに望まれるのは、HPV に対する予防接種（新規ワクチンの使用）によって特定の型の HPV による持続感染を予防し、ひいては女性における特定の HPV 関連癌を予防できるようになることが期待される^{11,12,168}。

表 2 :

化学療法と放射線療法を同時併用した 5 件の臨床試験における相対死亡リスクの推定値

試験	FIGO 病期	対照群	比較群	比較群における相対死亡リスク
Keys et al.*	IB2 期	放射線療法	放射線療法＋ シスプラチン週 1 回	0.54
Rose, Bundy, Watkins et al.*	IIB～IVA 期	放射線療法 ＋ヒドロキシウレア	放射線療法＋ シスプラチン週 1 回	0.61
			放射線療法＋ シスプラチン・フルオロウラ シル・ヒドロキシウレア	0.58
Morris et al.*	IB2～IVA 期	拡大照射野での 放射線療法	放射線療法＋シスプラチン・ フルオロウラシル	0.52
Whitney et al.	IIB～IVA 期	放射線療法 ＋ヒドロキシウレア	放射線療法＋シスプラチン・ フルオロウラシル	0.72
Peters et al.	IB または IIA 期 (術後に選択)	放射線療法	放射線療法＋シスプラチン・ フルオロウラシル	0.50

略語：FIGO、International Federation of Gynecology and Obstetrics

*これらの試験結果はすでに更新されている（考察を参照）。

転載許諾済：Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med 1999;340(15):1198-1200. Copyright© 1999 Massachusetts Medical Society. 無断転載を禁ず

参考資料

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610543>.
2. Barnholtz-Sloan J, Patel N, Rollison D, et al. Incidence trends of invasive cervical cancer in the United States by combined race and ethnicity. Cancer Causes Control 2009;20:1129-1138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19253025>.
3. Wang SS, Carreon JD, Gomez SL, Devesa SS. Cervical cancer incidence among 6 asian ethnic groups in the United States, 1996 through 2004. Cancer 2010;116:949-956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20029972>.
4. Howe HL, Wu X, Ries LAG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. Cancer 2006;107:1711-1742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16958083>.
5. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. Cancer 2005;103:1258-1264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15693030>.
6. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-7108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761078>.
7. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol 2006;24:2137-2150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682732>.
8. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005;6:271-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863374>.
9. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet 2007;369:1861-1868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544766>.
10. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007;356:1915-1927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925>.
11. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. J Clin Virol 2007;38:189-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258503>.
12. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. CMAJ 2007;177:469-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671238>.
13. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer 2007;120:885-891. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131323>.
14. Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:677-686. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767349>.

15. Watson M, Saraiya M, Benard V, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008;113:2855-2864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980204>.

16. Bray F, Carstensen B, Moller H, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2191-2199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172231>.

17. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004;100:1035-1044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14983500>.

18. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303-315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507827>.

19. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2009;125:525-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19449379>.

20. Dahlstrom LA, Ylitalo N, Sundstrom K, et al. Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2010;127:1923-1930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473898>.

21. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:79-91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12197489>.

22. Gold MA, Tian C, Whitney CW, et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic

Oncology Group Study. *Cancer* 2008;112:1954-1963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18338811>.

23. Monk BJ, Tian C, Rose PG, Lanciano R. Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials. *Gynecol Oncol* 2007;105:427-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275889>.

24. Ramirez PT, Slomovitz BM, Soliman PT, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Gynecol Oncol* 2006;102:252-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16472844>.

25. Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Moore K, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using the argon-beam coagulator: pilot data and comparison to laparotomy. *Gynecol Oncol* 2003;91:402-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14599873>.

26. Chi DS. Laparoscopy in gynecologic malignancies. *Oncology (Williston Park)* 1999;13:773-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10378217>.

27. Chen Y, Xu H, Li Y, et al. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2847-2855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649105>.

28. Puntambekar SP, Palep RJ, Puntambekar SS, et al. Laparoscopic total radical hysterectomy by the Pune technique: our experience of 248 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:682-689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980327>.

29. Lowe MP, Chamberlain DH, Kamelle SA, et al. A multi-institutional experience with robotic-assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;113:191-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249082>.

30. Nezhat FR, Datta MS, Liu C, et al. Robotic radical hysterectomy versus total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for treatment of early cervical cancer. *JLS* 2008;12:227-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765043>.
31. Cantrell LA, Mendivil A, Gehrig PA, Boggess JF. Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience. *Gynecol Oncol* 2010;117:260-265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153886>.
32. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:107-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19342051>.
33. Moore DH. Surgical staging and cervical cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? *Cancer* 2008;112:1874-1876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18348308>.
34. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367689>.
35. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
36. Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:486-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18201753>.
37. Boughanim M, Leboulleux S, Rey A, et al. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol* 2008;26:2558-2561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18487573>.
38. Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers LL, Ansink AC. Primary surgery versus primary radiation therapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091590>.
39. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Outcomes after radical hysterectomy in patients with early-stage adenocarcinoma of uterine cervix. *Br J Cancer* 2010;102:1692-1698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20531414>.
40. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9284774>.
41. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-1161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202166>.
42. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202164>.
43. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764420>.
44. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and

Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999;17:1339-1348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334517>.

45. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1144-1153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202165>.

46. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med 1999;340:1198-1200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202172>.

47. Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007;25:2804-2810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17502627>.

48. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol 2004;22:872-880. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990643>.

49. Stehman FB, Ali S, Keys HM, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. Am J Obstet Gynecol 2007;197:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980189>.

50. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol 2008;26:5802-5812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001332>.

51. Pearcey R, Miao Q, Kong W, et al. Impact of adoption of chemoradiotherapy on the outcome of cervical cancer in Ontario:

results of a population-based cohort study. J Clin Oncol 2007;25:2383-2388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557951>.

52. King M, McConkey C, Latief TN, et al. Improved survival after concurrent weekly cisplatin and radiotherapy for cervical carcinoma with assessment of acute and late side-effects. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2006;18:38-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477918>.

53. Tan LT, Zahra M. Long-term survival and late toxicity after chemoradiotherapy for cervical cancer--the Addenbrooke's experience. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2008;20:358-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395427>.

54. Monk BJ, Tewari KS, Koh W-J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. J Clin Oncol 2007;25:2952-2965. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617527>.

55. Cetina L, Garcia-Arias A, Uribe MdJ, et al. Concurrent chemoradiation with carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients with locally advanced cervical cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2008;29:608-612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115688>.

56. Dubay RA, Rose PG, O'Malley DM, et al. Evaluation of concurrent and adjuvant carboplatin with radiation therapy for locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 2004;94:121-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262129>.

57. Higgins RV, Naumann WR, Hall JB, Haake M. Concurrent carboplatin with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervix cancer. Gynecol Oncol 2003;89:499-503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798718>.

58. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. Int J Radiat

Oncol Biol Phys 2003;55:1226-1232. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654431>.

59. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. J Clin Oncol 1999;17:2055-2060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561258>.

60. Poveda A, Gonzalez-Martin A. Multimodality treatment in locoregional gynecological cancer: cervical cancer treatment update. Ann Oncol 2008;19 Suppl 7:vii70-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18790983>.

61. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Alcedo JC, et al. A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix [abstract]. J Clin Oncol 2009 27(Suppl 18):Abstract CRA5507. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/18S/CRA5507>.

62. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, et al. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. Gynecol Oncol 2004;93:469-473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099964>.

63. Wright JD, Nathavitharana R, Lewin SN, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. Obstet Gynecol 2010;115:585-590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177290>.

64. Bernardini M, Barrett J, Seaward G, Covens A. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1378-1382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634572>.

65. Boss EA, van Golde RJT, Beerendonk CCM, Massuger LFAG. Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? Gynecol Oncol 2005;99:152-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140367>.

66. Plante M, Renaud M-C, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. Gynecol Oncol 2005;98:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936061>.

67. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, et al. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). Gynecol Oncol 2007;106:132-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493666>.

68. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2008;111:255-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755500>.

69. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, Ind TEJ. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. BJOG 2006;113:719-724. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709216>.

70. Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, et al. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). Int J Gynecol Cancer 2007;17:623-628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17309669>.

71. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 2006;101:234-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16300819>.

72. Lecuru F, Bats A, Mathevet P, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on staging of early cervical cancer: Results of a prospective, multicenter study [abstract]. J Clin Oncol 2009;27(Suppl 18):Abstract CRA5506. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/18S/CRA5506>.

73. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:2943-2951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565880>.

74. Fader AN, Edwards RP, Cost M, et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: utility of intraoperative versus postoperative assessment. *Gynecol Oncol* 2008;111:13-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684499>.

75. Selman TJ, Mann C, Zamora J, et al. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:855-862. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362381>.

76. van de Lande J, Torrenge B, Raijmakers PGHM, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;106:604-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628644>.

77. Schneider A. The sentinel concept in patients with cervical cancer. *J Surg Oncol* 2007;96:337-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726665>.

78. Pandit-Taskar N, Gemignani ML, Lyall A, et al. Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2010;117:59-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117827>.

79. Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, et al. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74:436-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10479506>.

80. Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol*

2005;96:721-728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721417>.

81. Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;100:288-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182347>.

82. Marchiole P, Buenerd A, Benchaib M, et al. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. *Gynecol Oncol* 2005;97:727-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943983>.

83. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10329031>.

84. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:169-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16427212>.

85. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000;78:187-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926801>.

86. Morice P, Deyrolle C, Rey A, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol* 2004;15:218-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760112>.

87. Elit L, Fyles AW, Devries MC, et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114:528-535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560188>.

88. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;112:104-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929403>.

89. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA* 2007;298:2289-2295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029833>.

90. Sironi S, Picchio M, Landoni C, et al. Post-therapy surveillance of patients with uterine cancers: value of integrated FDG PET/CT in the detection of recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:472-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17106701>.

91. Zanagnolo V, Ming L, Gadducci A, et al. Surveillance procedures for patients with cervical carcinoma: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:194-201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395993>.

92. Chung HH, Jo H, Kang WJ, et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2007;104:529-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049971>.

93. Chaturvedi AK, Kleinerman RA, Hildesheim A, et al. Second cancers after squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009;27:967-973. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114696>.

94. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term

risk. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1634-1643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971527>.

95. Kumar S, Shah JP, Bryant CS, et al. Radiation-associated endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2009;113:319-325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155901>.

96. Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, et al. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:193-198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578344>.

97. Kim JS, Kim SY, Kim KH, Cho MJ. Hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for para-aortic lymph node recurrence in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1247-1253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654434>.

98. Chung YL, Jian JJ, Cheng SH, et al. Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy with concurrent and adjuvant cisplatin-based chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a phase I/II study. *Gynecol Oncol* 2005;97:126-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790448>.

99. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 2005;99:153-159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054678>.

100. Goldberg GL, Sukumvanich P, Einstein MH, et al. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). *Gynecol Oncol* 2006;101:261-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426668>.

101. Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts JA. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol* 1989;74:934-943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.

102. Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, et al. Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol* 2007;95:476-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192947>.

103. Tran PT, Su Z, Hara W, et al. Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:504-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560736>.

104. Rutledge FN, Smith JP, Wharton JT, O'Quinn AG. Pelvic exenteration: analysis of 296 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:881-892. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/930972>.

105. Symmonds RE, Pratt JH, Webb MJ. Exenterative operations: experience with 198 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:907-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1115180>.

106. Soper JT, Secord AA, Havrilesky LJ, et al. Comparison of gracilis and rectus abdominis myocutaneous flap neovaginal reconstruction performed during radical pelvic surgery: flap-specific morbidity. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17291272>.

107. Mirhashemi R, Averette HE, Lambrou N, et al. Vaginal reconstruction at the time of pelvic exenteration: a surgical and psychosexual analysis of techniques. *Gynecol Oncol* 2002;87:39-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468340>.

108. Turns D. Psychosocial issues: pelvic exenterative surgery. *J Surg Oncol* 2001;76:224-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276026>.

109. Spanos WJ, Jr., Perez CA, Marcus S, et al. Effect of rest interval on tumor and normal tissue response--a report of phase III study of accelerated split course palliative radiation for advanced pelvic

malignancies (RTOG-8502). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:399-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679668>.

110. Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Konski AA. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer* 2007;109:1462-1470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17330854>.

111. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3113-3119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284262>.

112. Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-4633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911865>.

113. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1981;48:899-903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7196794>.

114. Moore DH. Chemotherapy for advanced, recurrent, and metastatic cervical cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:53-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18267059>.

115. Tao X, Hu W, Ramirez PT, Kavanagh JJ. Chemotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:67-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18533239>.

116. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649-4655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720909>.

117. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:299-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17303230>.

118. Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, Hoskins PJ. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol* 2005;98:54-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15904950>.

119. Pectasides D, Fountzilias G, Papaxoinis G, et al. Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:777-781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509587>.

120. Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, et al. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:90-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825815>.

121. Tewari KS, Monk BJ. Recent achievements and future developments in advanced and recurrent cervical cancer: trials of the Gynecologic Oncology Group. *Semin Oncol* 2009;36:170-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332251>.

122. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989;32:198-202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2910782>.

123. Pectasides D, Kamposioras K, Papaxoinis G, Pectasides E. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 2008;34:603-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657909>.

124. McGuire WP, Arseneau J, Blessing JA, et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1989;7:1462-1468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2674333>.

125. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;39:332-336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2258080>.

126. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al. An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. *Anticancer Drugs* 1997;8:657-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9311440>.

127. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, et al. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996;14:792-795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622025>.

128. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27:1069-1074. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139430>.

129. Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, Roman LD. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 2007;30:428-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762444>.

130. Look KY, Blessing JA, Gallup DG, Lentz SS. A phase II trial of 5-fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1996;19:439-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823469>.

131. Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2005;96:103-107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15589587>.

132. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C, et al. A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;18:280-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3802384>.

133. Sutton GP, Blessing JA, McGuire WP, et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:805-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8456884>.

134. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997;15:625-631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053486>.

135. Wagenaar HC, Pecorelli S, Mangioni C, et al. Phase II study of mitomycin-C and cisplatin in disseminated, squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynecological Cancer Group study. *Eur J Cancer* 2001;37:1624-1628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11527687>.

136. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2000;77:446-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831357>.

137. Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL. A Phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*

2001;81:213-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11354055>.

138. Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2008;110:65-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18455781>.

139. Muggia FM, Blessing JA, Method M, et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:639-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766259>.

140. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502492>.

141. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546624>.

142. Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. *Int J Emerg Med* 2009;2:3-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390910>.

143. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522249>.

144. Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673050>.
145. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054201>.
146. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491759>.
147. Monie A, Tsen S-WD, Hung C-F, Wu TC. Therapeutic HPV DNA vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:1221-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19722895>.
148. Hung C-F, Ma B, Monie A, et al. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:421-439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18352847>.
149. Huang CF, Monie A, Weng WH, Wu T. DNA vaccines for cervical cancer. *Am J Transl Res* 2010;2:75-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20182584>.
150. Gonzalez-Cortijo L, Carballo N, Gonzalez-Martin A, et al. Novel chemotherapy approaches in chemoradiation protocols. *Gynecol Oncol* 2008;110:S45-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678399>.
151. Gonzalez Martin A. Molecular biology of cervical cancer. *Clin Transl Oncol* 2007;9:347-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594948>.
152. Erickson-Whitmann B, Rownd J, Khater K. Biologic and physical aspects of radiation oncology. In: Barakat R, Markman M, Randall M, eds. *Principles and Practice of Gynecology Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:325-380.
153. Beriwal S, Gan GN, Heron DE, et al. Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended-field, intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:166-171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321070>.
154. Chen M-F, Tseng C-J, Tseng C-C, et al. Clinical outcome in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent Cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1438-1444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17394944>.
155. Chen M-F, Tseng C-J, Tseng C-C, et al. Adjuvant concurrent chemoradiotherapy with intensity-modulated pelvic radiotherapy after surgery for high-risk, early stage cervical cancer patients. *Cancer J* 2008;14:200-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18536561>.
156. Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, Mehta N. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1170-1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730136>.
157. Small W, Mell LK, Anderson P, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:428-434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037584>.
158. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol*

1992;25:273-279. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed1480773>.

159. Girinsky T, Rey A, Roche B, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1051-1056. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed8262826>.

160. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:391-397. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed8436516>.

161. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1275-1288. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed7635767>.

162. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1301-1307. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed7635769>.

163. Swenson RE, Goff BA, Koh W-J, et al. Cancer in the pregnant patient. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004 1279-1311.

164. van de Nieuwenhof HP, van Ham MAPC, Lotgering FK, Massuger LFAG. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1381-1385. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18298565>.

165. Ben-Arie A, Levy R, Lavie O, et al. Conservative treatment of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:1129-1131. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516424>.

166. Abu-Rustum NR, Tal MN, DeLair D, et al. Radical abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer at 15-week gestation. *Gynecol Oncol* 2010;116:151-152. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19878979>.

167. Gurney EP, Blank SV. Postpartum radical trachelectomy for IB1 squamous cell carcinoma of the cervix diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:e8-e10. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695559>.

168. Chan JK, Berek JS. Impact of the human papilloma vaccine on cervical cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2975-2982. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617529>.