



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

2019年 第4版 — 2019年3月29日

NCCN.org

監訳：日本婦人科腫瘍学会

作成：医療イノベーション推進センター



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

*Catheryn M. Yashar, MD §/Vice Chair
UC San Diego Moores Cancer Center

Sarah Bean, MD ≠
Duke Cancer Institute

Kristin Bradley, MD § University
of Wisconsin Carbone Cancer
Center

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

Hye Sook Chon, MD Ω Moffitt
Cancer Center

Christina Chu, MD Ω
Fox Chase Cancer Center

David Cohn, 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

Shari Damast, MD § Yale
Cancer Center/ Smilow
Cancer Hospital

Oliver Dorigo, MD, PhD Ω
Stanford Cancer Institute

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

Christine M. Fisher, MD, MPH § University of
Colorado Cancer Center

Peter Frederick, MD Ω
Roswell Park Cancer Institute

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

Suzanne George, MD Ω
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Ernest Han, MD, PhD Ω
City of Hope
National Medical Center

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

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

Andrea Mariani, MD Ω
Mayo Clinic Cancer Center

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

Christa Nagel, MD Ω
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer
Institute

Larissa Nekhlyudov, MD, MPH
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Amanda Nickles Fader, MD Ω
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Steven W. Remmenga, MD Ω
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

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

Rachel Sisodia Ω
Massachusetts General Hospital

Todd Tillmanns, MD Ω
St. Jude Children's Research Hospital/
The University of Tennessee Health Science Center

Stefanie Ueda, MD Ω
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer
Center

Renata Urban, MD Ω
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle
Cancer Care Alliance

Emily Wyse ¥
Patient Advocate

NCCN
Nicole McMillian, MS
Jillian Scavone, PhD

[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（脈管侵襲なし）、IA1期（脈管侵襲あり）およびIA2期、IB1期および一部のIB2期](#)

[（妊孕性温存）（CERV-2）](#)

[IA1期（脈管侵襲なし）、IA1期（脈管侵襲あり）およびIA2期（妊孕性非温存）（CERV-3）](#)

[IB1期、IB2期およびIIA1期（妊孕性非温存）（CERV-4）](#)

[IB3期およびIIA2期（妊孕性非温存）（CERV-4）](#)

[IB3期、IIA2期、IIB期、III期およびIVA期（CERV-6）](#)

[単純子宮全摘出術後に偶然浸潤癌が発見された場合（CERV-9）](#)

[サーベイランス（CERV-10）](#)

[局所/領域再発（CERV-11）](#)

[IVB期または遠隔転移（CERV-12）](#)

[病理学的評価の原則（CERV-A）](#)

[画像検査の原則（CERV-B）](#)

[評価および外科的病期診断の原則（CERV-C）](#)

[放射線療法の原則（CERV-D）](#)

[リンパ節転移陰性、断端陰性、子宮傍結合組織浸潤陰性の症例における広汎子宮全摘出術後の](#)

[骨盤照射に関する Sedlis criteria（CERV-E）](#)

[子宮頸癌に対する全身療法レジメン（CERV-F）](#)

[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。

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加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちらから](http://nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx)：
nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx.

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の望ましさによるカテゴリー：いずれの推奨も適切と考えられる。

[NCCNの望ましさによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®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、いかなる形態においても禁じられている。©2019

NCCN 子宮頸癌ガイドライン 2019 年第 3 版から 2019 年第 4 版への更新は以下の通りである：

全体

- 2018年改訂版のFIGO（International Federation of Gynecology and Obstetrics）外科的病期分類の内容を盛り込むべくアルゴリズムが改訂された。病期分類の表も更新された [\(ST-1\)](#)。
- FIGO分類に関する次の参考文献を適宜脚注等に追記した：「Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. FIGO Cancer Report 2018. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2018;143(Suppl):22-36.」

CERV-2

- 脚注「f」が変更された：「IB1IB期に対する妊孕性温存手術については、腫瘍径が2cm以下の病変について最もよく妥当性が検証されている。小細胞型の神経内分泌腫瘍および悪性腺腫胃型腺癌（最小偏倚腺癌または悪性腺腫としても知られる）は、この種の手術に適した腫瘍とはみなされない。」

CERV-10

- 脚注「bb」が新たに追加された：「骨盤照射を受けた患者では細胞診の結果の精度が低下する可能性がある。」

CERV-A 病理学的評価の原則

- 癌腫の病理学的評価
 - ▶ 子宮：「mm 単位で長軸方向/縦の水平方向の範囲（2018 年版 FIGO 分類には含まれていない²⁾）」
 - ▶ リンパ節（切除した場合）：新しい下位項目が追加された：「孤立性腫瘍細胞は pN0 (i+) として記録する」
- 脚注「b」が変更された：「Ultrastaging としては一般的に、肉眼的陽性の SLN の連続した薄切片の作製と SLN の全ブロックに対する複数の H&E 染色切片の検討...」

CERV-B 画像検査の原則

- 再発または転移が疑われる場合
 - ▶ 全身 PET/CT を考慮する。
 - ▶ 骨盤 MRI を考慮する を選択肢として追加した。

CERV-C 評価および外科的病期診断の原則

- 脚注「a」が新たに追加された：「病期別の推奨は2018年改訂版のFIGO分類に基づいている（Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. FIGO Cancer Report 2018. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2018;143(Suppl):22-36.）。ただし、本項で引用している試験データは2009年版のFIGO分類に基づくものである。」
- 表1（初回治療としての子宮頸癌の切除）および表2（遠隔転移のない局所再発子宮頸癌の切除）が大幅に変更された。
- double barrel wet colostomyの参考文献として脚注「k」を追加した：「Backes FJ, Tierney BJ, Eisenhauer EL, et al. Complications after double-barreled wet colostomy compared to separate urinary and fecal diversion during pelvic exenteration: time to change back? Gynecol Oncol. 2013;128:60-64.」

MS-1

- 2018改訂版のFIGO外科的病期分類の内容を反映させるべく、考察の節が更新された。

[続く](#)

UPDATES

NCCN 子宮頸癌ガイドライン 2019 年第 2 版から 2019 年第 3 版への更新は以下の通りである：

CERV-C 1 of 7 評価および外科的病期診断の原則

- 子宮頸癌の治療のための切除術の種類および適切性：次の項目が追加された：
 - 広汎子宮全摘出術の標準かつ従来のアプローチは開腹手術である。本ガイドラインでは、広汎子宮全摘出術が開腹手術と腹腔鏡下の低侵襲手術（MIS）のいずれのアプローチでも施行でき、腹腔鏡下のアプローチとしては従来法とロボット支援下手術があることを過去に繰り返し述べてきた。しかしながら、いくつかの重要な報告によって、開腹アプローチと MIS アプローチの間に想定されていた治療上の同等性に対して疑問が呈されている。低侵襲の広汎子宮全摘出術は開腹下の腹式広汎子宮頸部摘出術と比較して DFS 率および OS 率が低下することが、ランダム化試験によって前向きに確認された。さらに、最近報告された疫学研究でも、IA2～IB1 期の子宮頸癌患者では低侵襲の広汎子宮全摘出術は開腹手術と比べて OS の短縮につながることが実証された。詳細については考察を参照のこと。
 - 早期子宮頸癌患者を対象としたランダム化比較試験において低侵襲アプローチは開腹手術と比較して生存期間が有意に短かったという最近発表された知見を考慮すれば、それぞれの外科的アプローチの短期および長期成績と腫瘍学的なリスクについて、患者のカウンセリングを入念に行うべきである。

MS-1

- アルゴリズムの変更を反映させるべく考察の節が更新された。

NCCN 子宮頸癌ガイドライン 2019 年第 1 版から 2019 年第 2 版への更新は以下の通りである：

全体

- ガイドライン全体を通して推奨が変更された：「シスプラチンプラチナ製剤を含む同時化学療法」

CERV-4

- 脚注「q」が変更された：シスプラチンを単剤（シスプラチンに耐えられない場合はカルボプラチン）またはシスプラチン＋フルオロウラシルとして使用するシスプラチンベースのプラチナ製剤を含む同時化学療法を EBRT と併用する。

CERV-A 病理学的評価の原則

- 新たな節として追加された。この節には広汎子宮全摘出術後の病理学的評価に関する推奨が記載されている。

CERV-C 評価および外科的病期診断の原則

- 子宮頸癌の治療のための切除術の種類および適切性
 - 3 番目の項目が変更された：「FIGO 分類で IA2 期、IB 期、IIA 期、IB1 期および一部の IB2/IIA1 期で妊孕性温存を希望しない患者の治療としては、広汎子宮全摘出術＋両側骨盤リンパ節郭清（±SLN マッピング）が望ましい。」

CERV-D 放射線療法の原則

- このセクションは大幅に変更された。

CERV-F 子宮頸癌に対する全身療法レジメン

- NCCN の望ましさにによるカテゴリーがすべての推奨されるレジメンに適用された。
- 脚注「c」が変更された：「これらの薬剤は、使用歴がなく臨床的に適切であれば、二次治療に用いることができる。」

MS-1

- アルゴリズムの変更を反映させるべく考察の節が更新された。

[続く](#)
 UPDATES

NCCN 子宮頸癌ガイドライン 2018 年第 1 版から 2019 年第 1 版への更新は以下の通りである：

CERV-1

- 精査：
 - ▶ 9 番目の項目：「麻酔下での膀胱鏡...を考慮」に変更された。以前はこの推奨は「任意」として記載されていた。
 - ▶ 「妊孕性温存の選択肢を考慮」が追加された。

CERV-2

- 初回治療（妊孕性温存）
 - ▶ IA1 期 尿管侵襲あり および IA2 期：両方の治療の推奨として、「± 傍大動脈リンパ節サンプリング（カテゴリー2B）」が削除された。
- CERV-3 の初回治療（妊孕性非温存）下の IA1 期 尿管侵襲あり および IA2 期に対しても同様の変更が行われた。
- ▶ IB1 期：「...± 傍大動脈リンパ節サンプリング郭清」に改訂された。CERV-4 の初回治療（妊孕性非温存）下でも同様に改訂された。また、CERV-4 の初回治療（妊孕性非温存）のすべての病期に対して同じ変更が行われた。
- 脚注「i」が新たに追加された：「生殖内分泌学の不妊治療専門医へのコンサルテーションを勧める。」

CERV 5

- リンパ節転移陰性、断端陰性、子宮傍結合組織浸潤陰性：「高リスク危険因子（すなわち、Sedlis criteria t を満たす大きさの原発腫瘍、間質浸潤、尿管侵襲 [カテゴリー1]）の組合せに応じて、骨盤照射」に改訂された。
- 外科的病期診断で傍大動脈リンパ節転移陽性；転移巣を検索するための画像検査：「傍大動脈リンパ節拡大照射野での外照射+シスプラチンを含む同時化学療法+骨盤照射+小線源治療」に改訂された。
- 脚注が削除された：「Sedlis criteria を満たす高リスクの病理学的特徴を認めるかリンパ節転移または子宮傍結合組織浸潤が陽性である状況で子宮頸部摘出術を受ける患者は、もはや妊孕性維持のための子宮温存の適応にはならない。」

CERV-7

- 脚注「v」：新たに参考文献が追加された、Kim JY, Kim JY, Kim JH, et al. Curative chemoradiotherapy in patients with stage IVB cervical cancer presenting with paraortic and left supraclavicular lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:741-747.

CERV-9

- 断端陰性；画像上陰性に新たなチャート分岐が追加された：「子宮摘出標本が Sedlis criteria を満たさない場合は任意」

CERV-10

- サーベイランス；最後の箇条書き：性的健康に関する患者教育として、ホルモン補充療法が追加された。

CERV-B 評価および外科的病期診断の原則

- 明確化のため、本節全体を通して改訂がなされた。

1 of 7

- 3番目の項目が変更された：「... ロボット支援下手術がある。早期子宮頸癌の女性を対象として腹腔鏡手術を開腹術と比較したランダム化比較試験で腹腔鏡手術の方が生存期間が有意に不良であったとする結果が最近報告されたことを考慮すると、更なるデータが入手可能になるまでは、これらの外科的アプローチそれぞれのリスクとベネフィットに関して、患者に丁寧なカウンセリングを行うべきである。Querleu & Morrow の分類は...」
- 箇条書きの項目が追加された：「病期診断のための傍大動脈リンパ節郭清は、典型的には下腸間膜動脈（IMA）の高さまで行う。頭側の郭清範囲は、臨床所見と画像所見に基づいて調整できる。」

7 of 7

- 2つの新たな参考文献が追加された：
 - ▶ Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Phase III randomized trial of laparoscopic or robotic versus abdominal hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: LACC Trial. *Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting on Women's Cancer*; New Orleans 2018.
 - ▶ Margul DJ, Yang J, Seagle BL, et al. Outcomes and costs of open, robotic, and laparoscopic radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 5502).

CERV-C 放射線療法の原則

- 明確化のため、本節全体を通して改訂がなされた。

1 of 5

- 外照射療法：箇条書きの項目が追加された：「子宮傍結合組織/骨盤側壁に大きな病変がある一部の症例では、初回の全骨盤照射が完了した後に子宮傍結合組織への照射を考慮すべきである。」

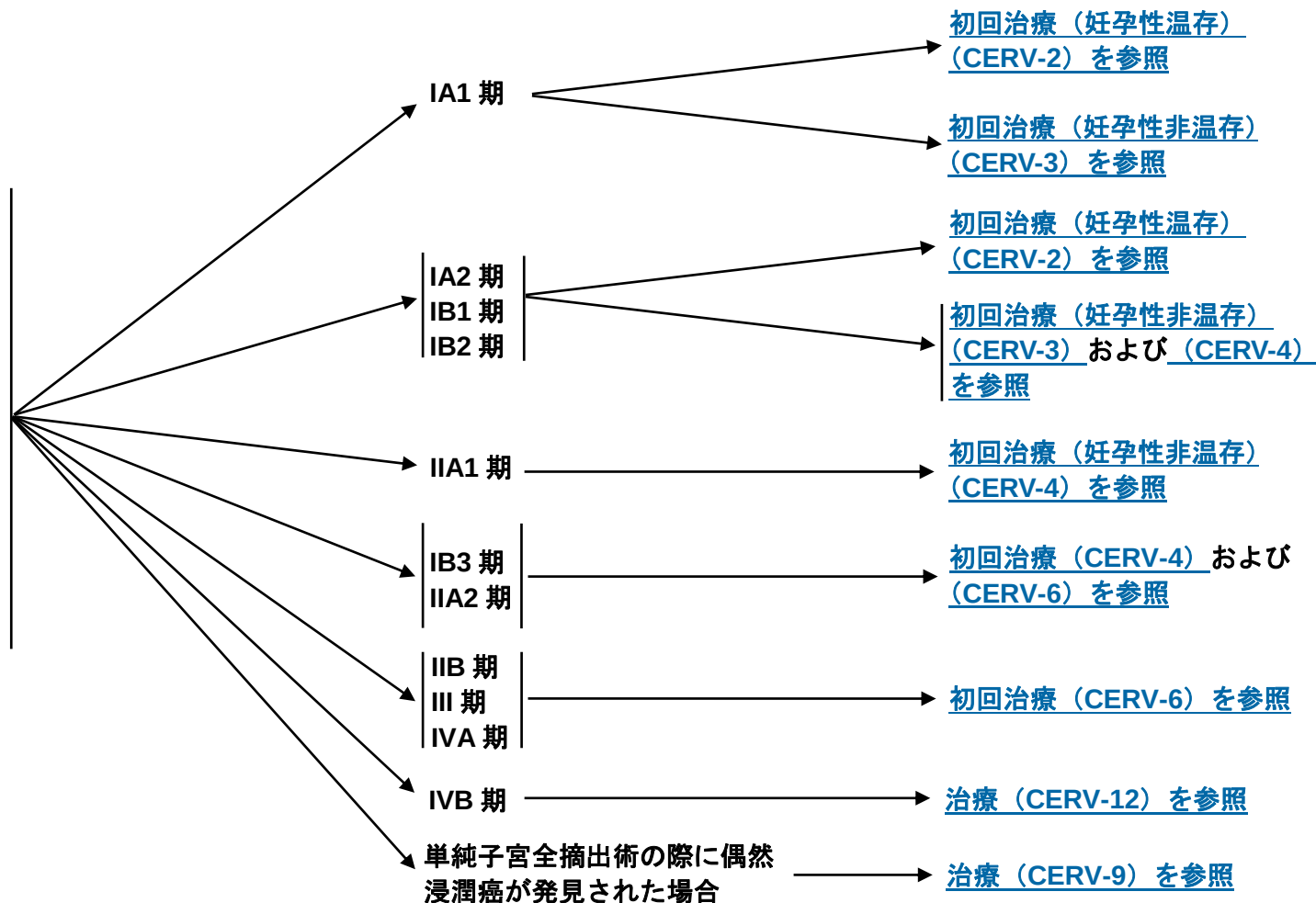
CERV-E 全身療法レジメン

- 化学放射線療法（望ましいレジメン）：「患者がシスプラチンに耐えられない場合はカルボプラチン」が選択肢として追加された。
- 再発例または転移例に対する一次治療としての多剤併用療法：「シスプラチン/ゲムシタビン（カテゴリー3）」が選択肢から削除された。

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^a
- 適応があれば円錐切除診^b
- 肝機能検査/腎機能検査
- 画像検査^c
- 適応があれば禁煙および
カウンセリング介入
- HIV 検査を考慮^d
- 麻酔下での膀胱鏡/直腸鏡検査^e
を考慮（IB3 期以上）
- 妊孕性温存の選択肢を考慮

臨床病期



^a 病理学的評価の原則（CERV-A）を参照のこと。

^b 円錐切除診の適応に関する考察を参照のこと。

^c 画像検査の原則（CERV-B）を参照のこと。

^d HIV 検査を考慮すること（特に若年患者の場合）。HIV 陽性の子宮頸癌患者は、HIV 感染症の専門医に紹介すべきであり、その上で本ガイドラインに従って子宮頸癌を治療すべきである。HIV 感染の状態のみに基づいて癌治療に対する変更を行ってはならない。

^e 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。

本ガイドラインに記載された病期は、すべて 2018 年版の FIGO 分類に基づくものである（ST-1 を参照）。

注意：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。

臨床病期^c

初回治療（妊孕性温存）^{g,h}

IA1 期
脈管侵襲なし

円錐切除ⁱで断端陰性^j
（断片化のない標本で 3mm の陰性断端^jを確認するのが望ましい）
（断端陽性の場合は、円錐切除の再施行または子宮頸部摘出術）

[サーベイランス（CERV-10）を参照](#)

IA1 期
脈管侵襲あり
および
IA2 期

円錐切除ⁱで断端陰性^j
（断片化のない標本で 3mm の陰性断端^jを確認するのが望ましい）
（断端陽性の場合は、円錐切除の再施行または子宮頸部摘出術）
＋骨盤リンパ節郭清
（センチネルリンパ節 [SLN] マッピングを考慮）^k
または
広汎子宮頸部摘出術＋骨盤リンパ節郭清^k
（SLN マッピングを考慮）^k

[手術所見（CERV-5）を参照](#)

IB1 期^f
一部の IB2 期^{f,k}

広汎子宮頸部摘出術
＋骨盤リンパ節郭清^k
±傍大動脈リンパ節郭清
（SLN マッピングを考慮）^{k,l}

[手術所見（CERV-5）を参照](#)

^c [画像検査の原則（CERV-B）を参照のこと。](#)

^f IB 期に対する妊孕性温存手術については、腫瘍径が 2cm 以下の病変について最もよく妥当性が検証されている。小細胞型の神経内分泌腫瘍および胃型腺癌（最小偏倚腺癌または悪性腺腫としても知られる）は、この種の手術に適した腫瘍とはみなされない。

^g 小細胞神経内分泌腫瘍、胃型腺癌または悪性腺腫において妊孕性温存アプローチを支持するデータは得られていない。出産終了後の単純子宮全摘出術は、患者および医師の判断に委ねられるが、パパニコロウ塗抹検査の持続的異常または HPV の慢性持続性感染がみられる症例には強く推奨される。

^h 生殖内分泌学の不妊治療専門医へのコンサルテーションを勧める。

ⁱ 診断目的での切除の方法としてはメスによる円錐切除術（CKC）が望ましいが、十分な切除縁と適切な方向が得られる場合は、loop electrosurgical excision procedure（LEEP）も許容可能である。臨床的に適応がある場合は、頸管内搔爬（ECC）を追加するべきである。

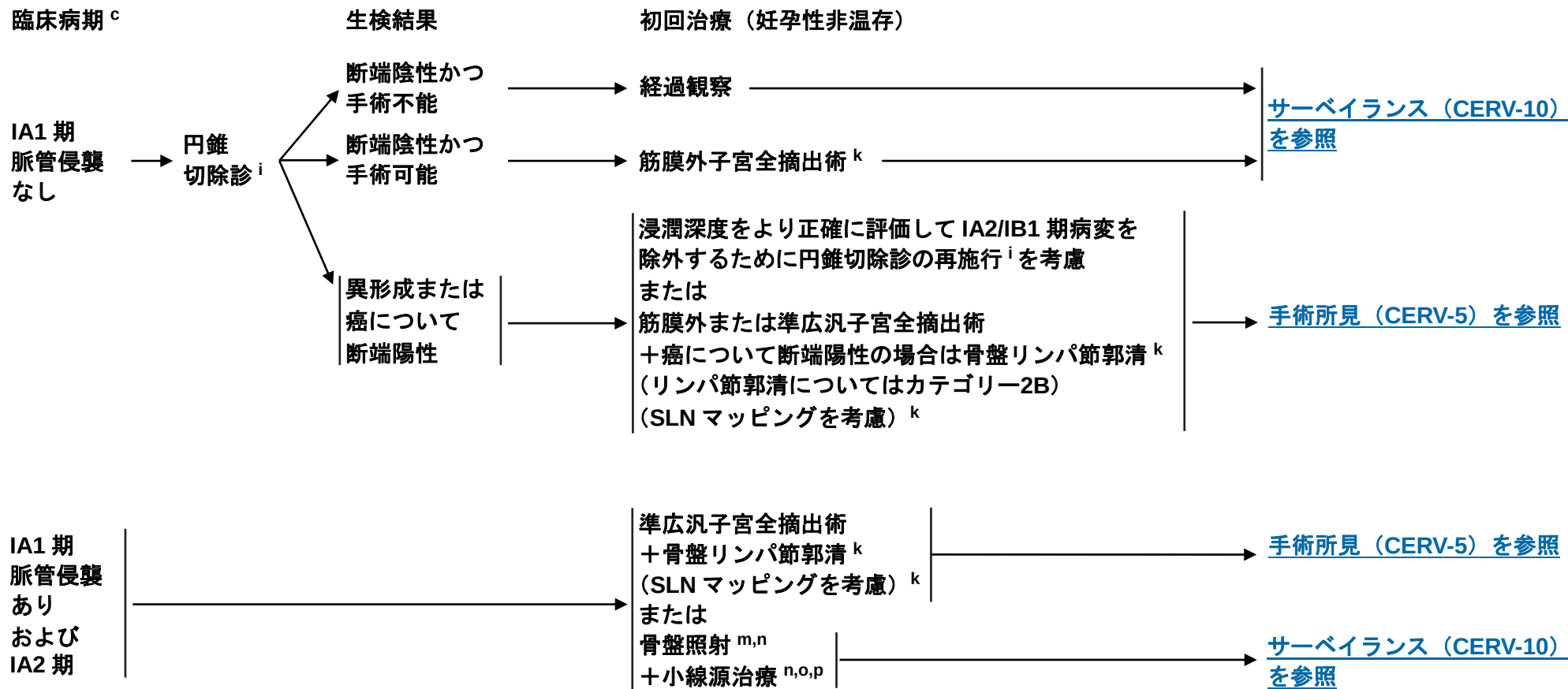
^j 浸潤癌または組織学的に高度扁平上皮内病変（HSIL）について断端陰性。

^k [評価および外科的病期診断の原則（CERV-C）を参照のこと。](#)

^l SLN マッピングについては、最良の検出率とマッピングの結果が得られるのは 2cm 未満の腫瘍である。

注意：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。



^c 画像検査の原則（CERV-B）を参照のこと。

ⁱ 診断目的での切除の方法としてはメスによる円錐切除術（CKC）が望ましいが、十分な切除縁と適切な方向が得られる場合は、LEEPも許容可能である。臨床的に適応がある場合は、ECCを追加すべきである。

^k 評価および外科的病期診断の原則（CERV-C）を参照のこと。

^m 放射線療法は、医学的に手術不能の症例または手術を拒否する症例に対する選択肢となりうる。

ⁿ 放射線療法の原則（CERV-D）を参照のこと。

^o 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、分割方法および標的体積の大きさに基づき治療法を修正すること（[考察を参照](#)）。

^p 従来のA点総線量は70～80Gyであろう。

注意：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。

臨床病期^c

初回治療（妊孕性非温存）

IB1期、IB2期
およびIIA1期

広汎子宮全摘出術＋骨盤リンパ節郭清^k
（カテゴリー1）
±傍大動脈リンパ節郭清（カテゴリー2B）
（SLN マッピングを考慮）^{k,l}
または
骨盤照射^{m,n}
＋小線源治療（A点総線量：80～85Gy）^{n,o}
±プラチナ製剤を含む同時化学療法^q

[手術所見（CERV-5）を参照](#)

[サーベイランス（CERV-10）を参照](#)

IB3期およびIIA2期
（初回手術以外の症例に
対する追加の推奨につい
ては[CERV-6も参照](#)）

根治的骨盤照射ⁿ
＋シスプラチンを含む同時化学療法^q
＋小線源治療（A点総線量85Gy以上）^{n,o}
（一次化学放射線療法ではカテゴリー1）
または
広汎子宮全摘出術
＋骨盤リンパ節郭清^k
±傍大動脈リンパ節郭清
（カテゴリー2B）
または
骨盤照射ⁿ
＋プラチナ製剤を含む同時化学療法^q
＋小線源治療^{n,o,r}
＋補助療法としての子宮全摘出術^s（カテゴリー3）

[サーベイランス（CERV-10）を参照](#)

[手術所見（CERV-5）を参照](#)

[サーベイランス（CERV-10）を参照](#)

^c 画像検査の原則（CERV-B）を参照のこと。

^k 評価および外科的病期診断の原則（CERV-C）を参照のこと。

^l SLNマッピングについては、最良の検出率とマッピングの結果が得られるのは2cm未満の腫瘍である。

^m 放射線療法は、医学的に手術不能の症例または手術を拒否する症例に対する選択肢となりうる。

ⁿ 放射線療法の原則（CERV-D）を参照のこと。

^o 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、分割方法および標的体積の大きさに基づき治療法を修正すること（[考察を参照](#)）。

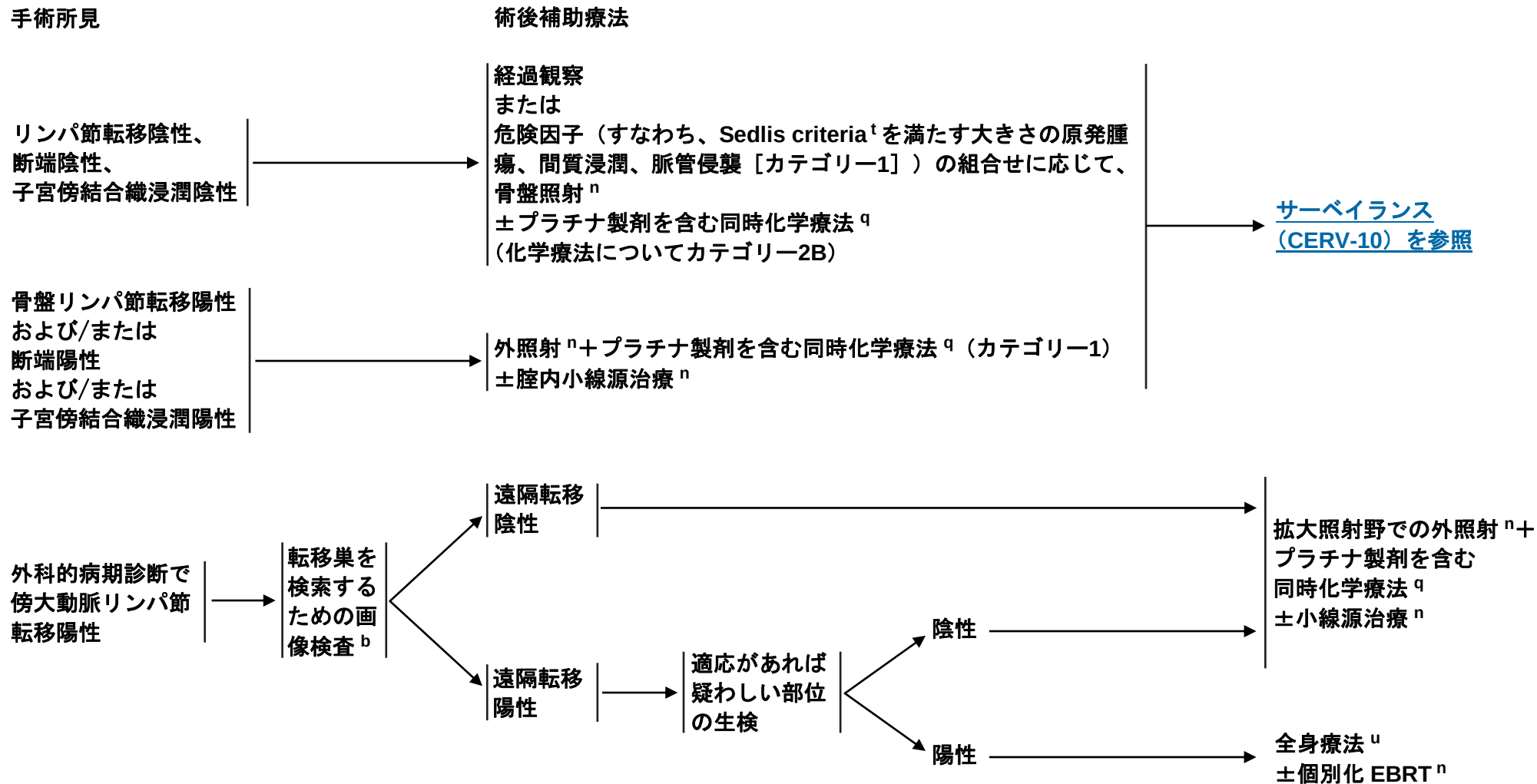
^q シスプラチンを単剤（シスプラチンに耐えられない場合はカルボプラチン）またはシスプラチン＋フルオロウラシルとして使用するプラチナ製剤を含む同時化学療法をEBRTと併用する。

^r 従来のA点総線量は75～80Gyであろう。

^s このアプローチは、病変の進展範囲、外照射に対する反応または子宮の解剖学的形態のために小線源治療では対象を十分にカバーできない患者において考慮できる。

注意：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。



^ᶜ画像検査の原則（CERV-B）を参照のこと。

^ⁿ放射線療法の原則（CERV-D）を参照のこと。

^⁹シスプラチンを単剤（シスプラチンに耐えられない場合はカルボプラチン）またはシスプラチン+フルオロウラシルとして使用するプラチナ製剤を含む同時化学療法をEBRTと併用する。

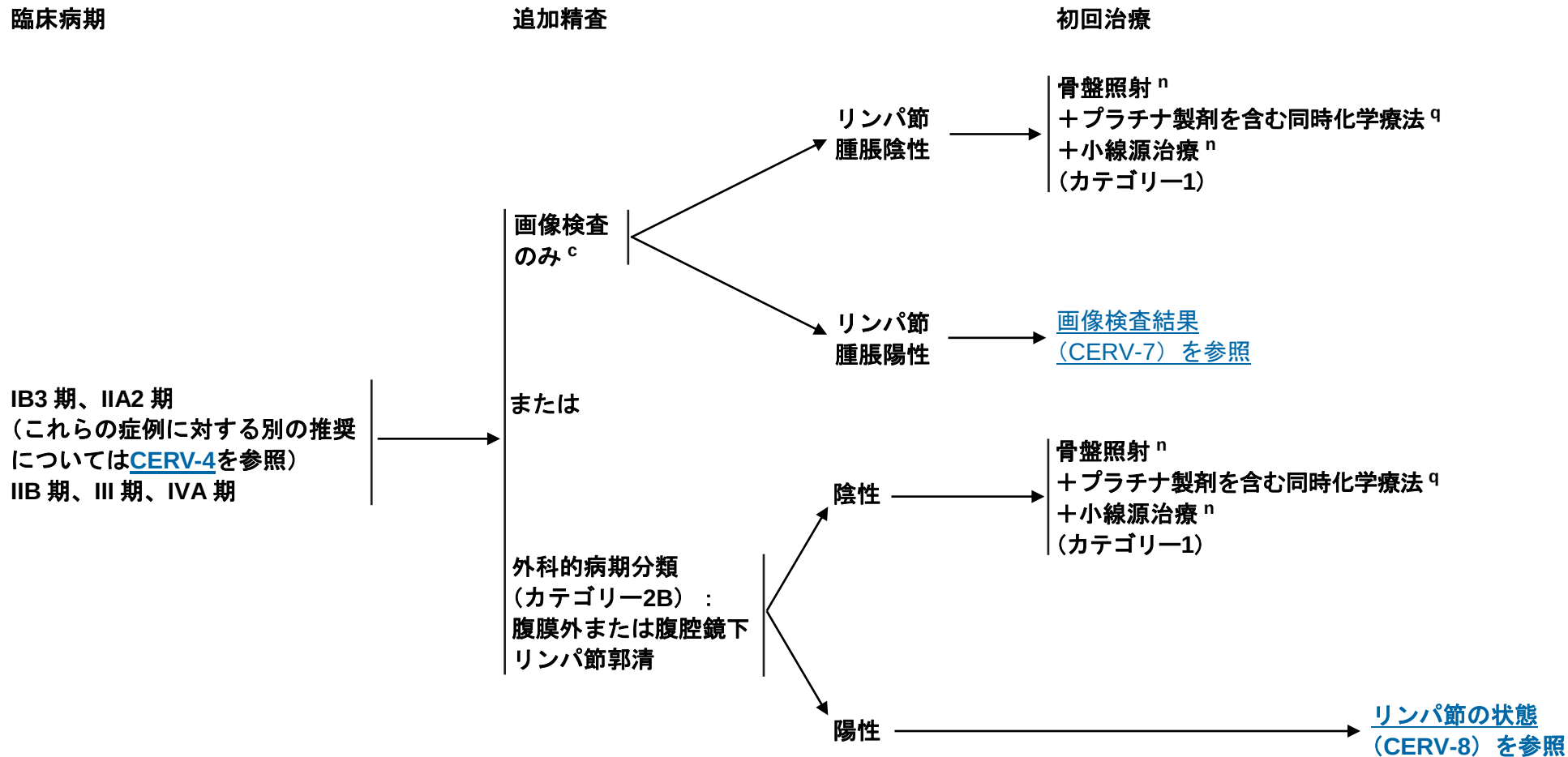
[†]危険因子はSedlis criteriaに限定しなくともよい。[Sedlis criteria（CERV-E）を参照のこと。](#)

^ᵁ[子宮頸癌に対する全身療法レジメン（CERV-F）を参照のこと。](#)

注意：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。

[サーベイランス
\(CERV-10\) を参照](#)



^c [画像検査の原則 \(CERV-B\) を参照のこと。](#)

ⁿ [放射線療法の原則 \(CERV-D\) を参照のこと。](#)

^q シスプラチンを単剤 (シスプラチンに耐えられない場合はカルボプラチン) またはシスプラチン+フルオロウラシルとして使用するプラチナ製剤を含む同時化学療法を EBRT と併用する。

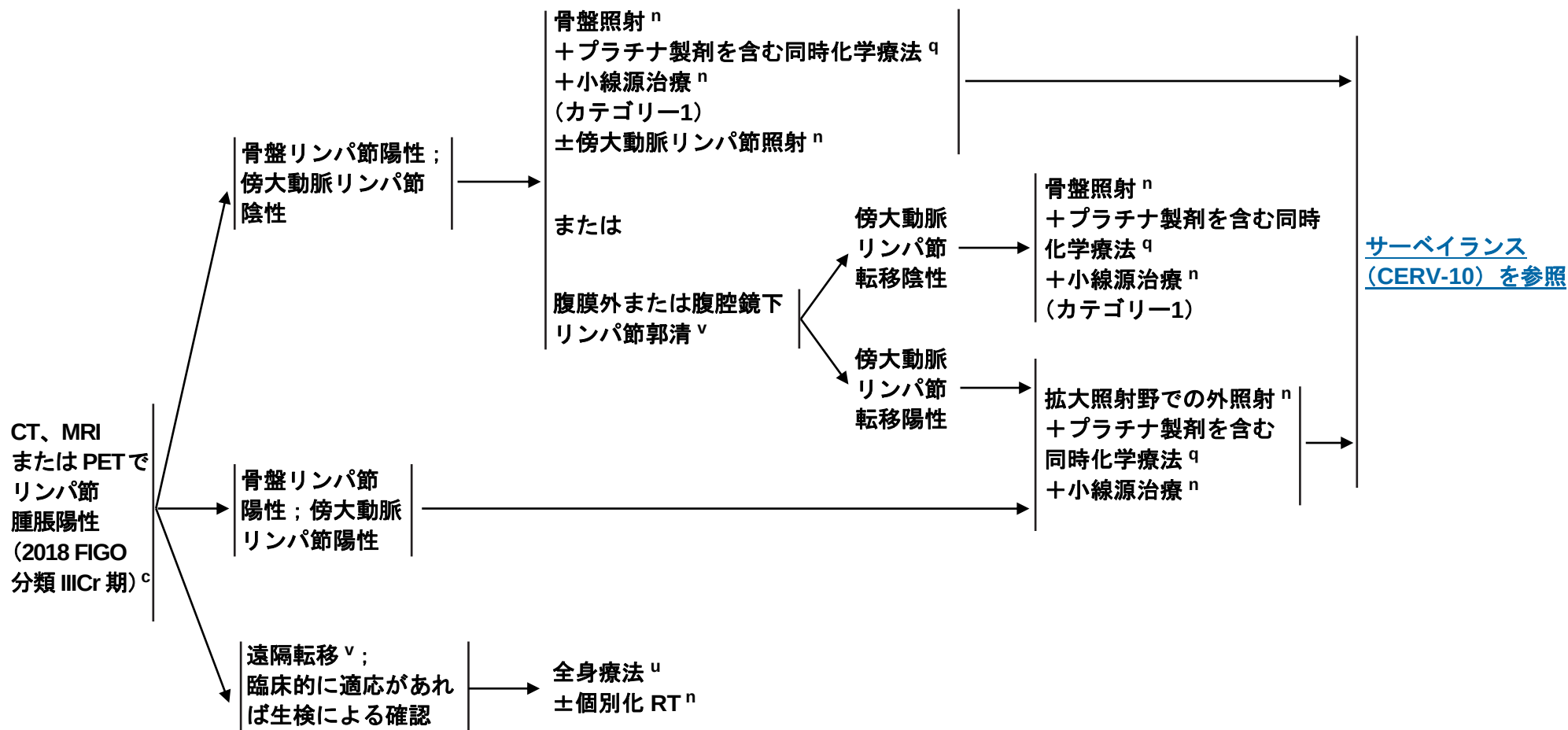
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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。

[サーベイランス \(CERV-10\) を参照](#)

画像検査結果

初回治療



^c 画像検査の原則 (CERV-B) を参照のこと。

ⁿ 放射線療法の原則 (CERV-D) を参照のこと。

^q シスプラチンを単剤 (シスプラチンに耐えられない場合はカルボプラチン) またはシスプラチン＋フルオロウラシルとして使用するプラチナ製剤を含む同時化学療法をEBRTと併用する。

^u 子宮頸癌に対する全身療法レジメン (CERV-F) を参照のこと。

^v 鎖骨上リンパ節のみに限局した遠隔転移を有する患者は、根治を期待できる。(Kim JY, Kim JY, Kim JH, et al. Curative chemoradiotherapy in patients with stage IVB cervical cancer presenting with paraortic and left supraclavicular lymph node metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:741-747.)

^w リンパ節切除が十分かどうかを確認するために術後画像検査 (腹部/骨盤造影CTまたはMRI) を考慮すること。

注意：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。

サーベイランス
(CERV-10)を参照

外科的なリンパ節の状態

初回治療

外科的病期診断で骨盤
リンパ節転移陽性かつ
傍大動脈リンパ節転移
陰性（2018 年版 FIGO
分類 IIIC1p 期）

骨盤照射ⁿ
+ プラチナ製剤を含む同時化学療法^q
+ 小線源治療ⁿ
（カテゴリー1）

外科的病期診断で
傍大動脈リンパ節
転移陽性
（2018 FIGO 分類
IIIC2p 期）

臨床的に適
応があれば、
転移巣を検
索するた
めの追加の
画像検査^c

遠隔転移
陰性

遠隔転移
陽性

適応があれば
疑わしい部位
の生検を考慮

陰性

陽性

拡大照射野での EBRTⁿ
+ プラチナ製剤を含む同時化学療法^q
+ 小線源治療ⁿ

全身療法^u
± 個別化 RTⁿ

^c 画像検査の原則（CERV-B）を参照のこと。

ⁿ 放射線療法の原則（CERV-D）を参照のこと。

^q シスプラチンを単剤（シスプラチンに耐えられない場合はカルボプラチン）またはシスプラチン+フルオロウラシルとして使用するプラチナ製剤を含む同時化学療法をEBRTと併用する。

^u 子宮頸癌に対する全身療法レジメン（CERV-F）を参照のこと。

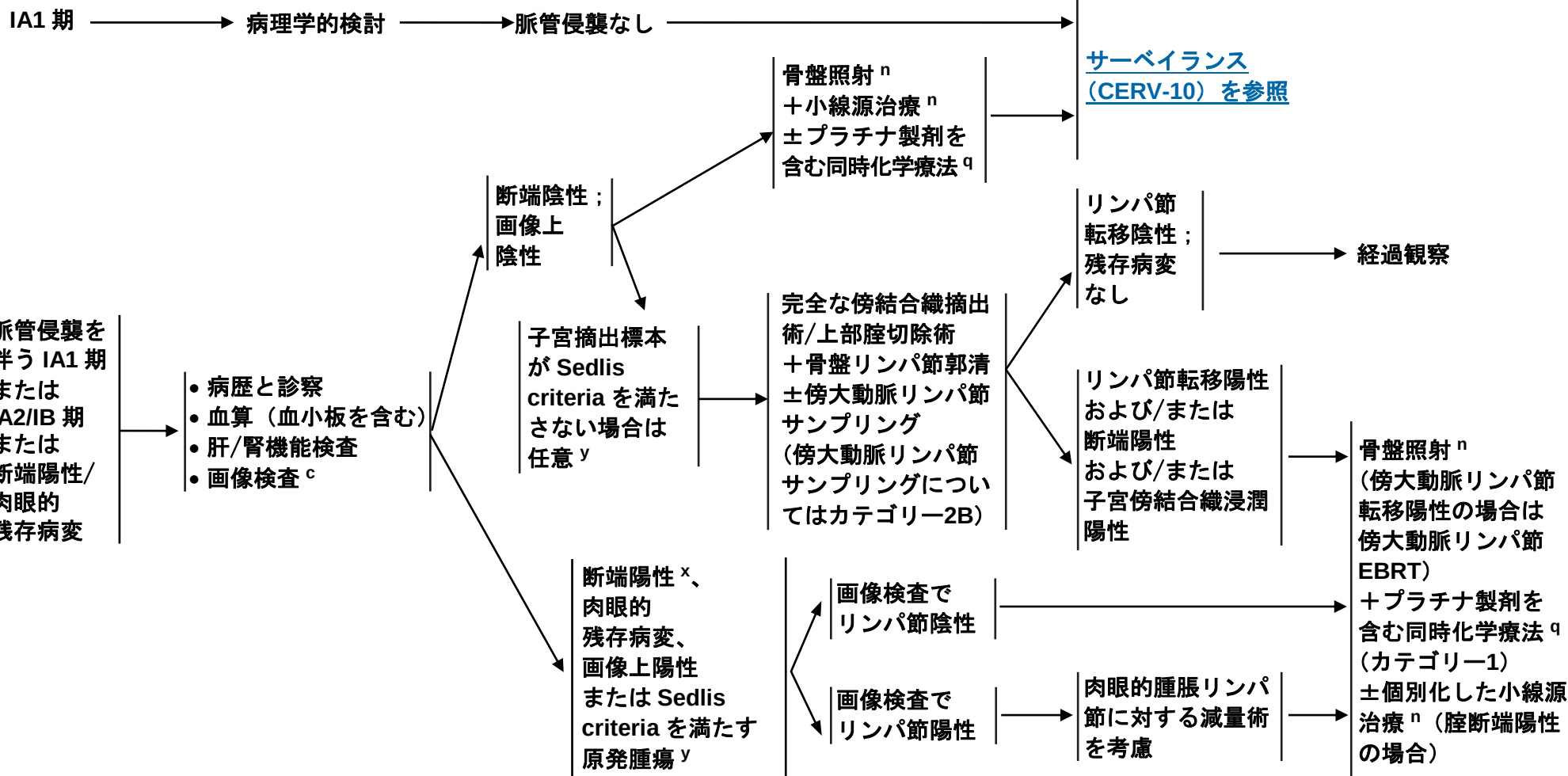
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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。

サーベイランス
（CERV-10）を参照

単純子宮全摘出術後に偶然
浸潤癌が発見された場合

治療



^c 画像検査の原則 (CERV-B) を参照のこと。

ⁿ 放射線療法の原則 (CERV-D) を参照のこと。

^q シスプラチンを単剤 (シスプラチンに耐えられない場合はカルボプラチン) またはシスプラチン + フルオロウラシルとして使用するプラチナ製剤を含む同時化学療法を EBRT と併用する。

^x 切除断端に浸潤癌が認められる場合。

^y Sedlis criteria (CERV-E) を参照のこと。

注意：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。

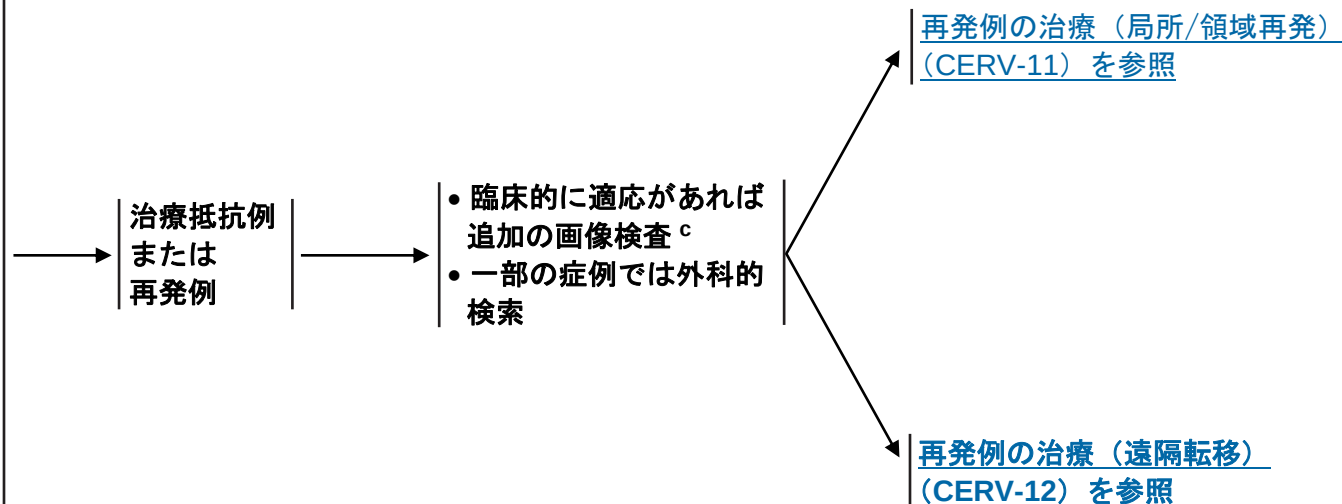
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サバベイルランス
(CERV-10) を参照

サーベイランス^z

精査

- 定期的な病歴と診察
各患者の再発リスクに基づき、最初の2年間は3~6ヵ月毎、次の3~5年間は6~12ヵ月毎、その後は1年毎
- 下部生殖器の腫瘍発見のために適応があれば、1年毎に子宮頸部/陰細胞診^{aa,bb}
- 再発を疑わせる症状または診察所見に基づき適応があれば、画像検査^{c,cc}
- 再発を疑わせる症状または診察所見に基づき適応があれば、臨床検査（血算、BUN、クレアチニン測定）
- 再発時の症状、定期的な自己検診、生活習慣、肥満、運動、性的健康（腔拡張器の使用と腔潤滑剤/保湿剤、ホルモン補充療法を含む）、禁煙、栄養カウンセリング、ならびに治療による長期および晩期の潜在的影響に関する患者教育
[\(NCCN Guidelines for SurvivorshipおよびNCCN 禁煙ガイドラインを参照\)](#)



^c [画像検査の原則（CERV-B）を参照のこと。](#)

^z Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. Gynecol Oncol 2017;146:3-10.

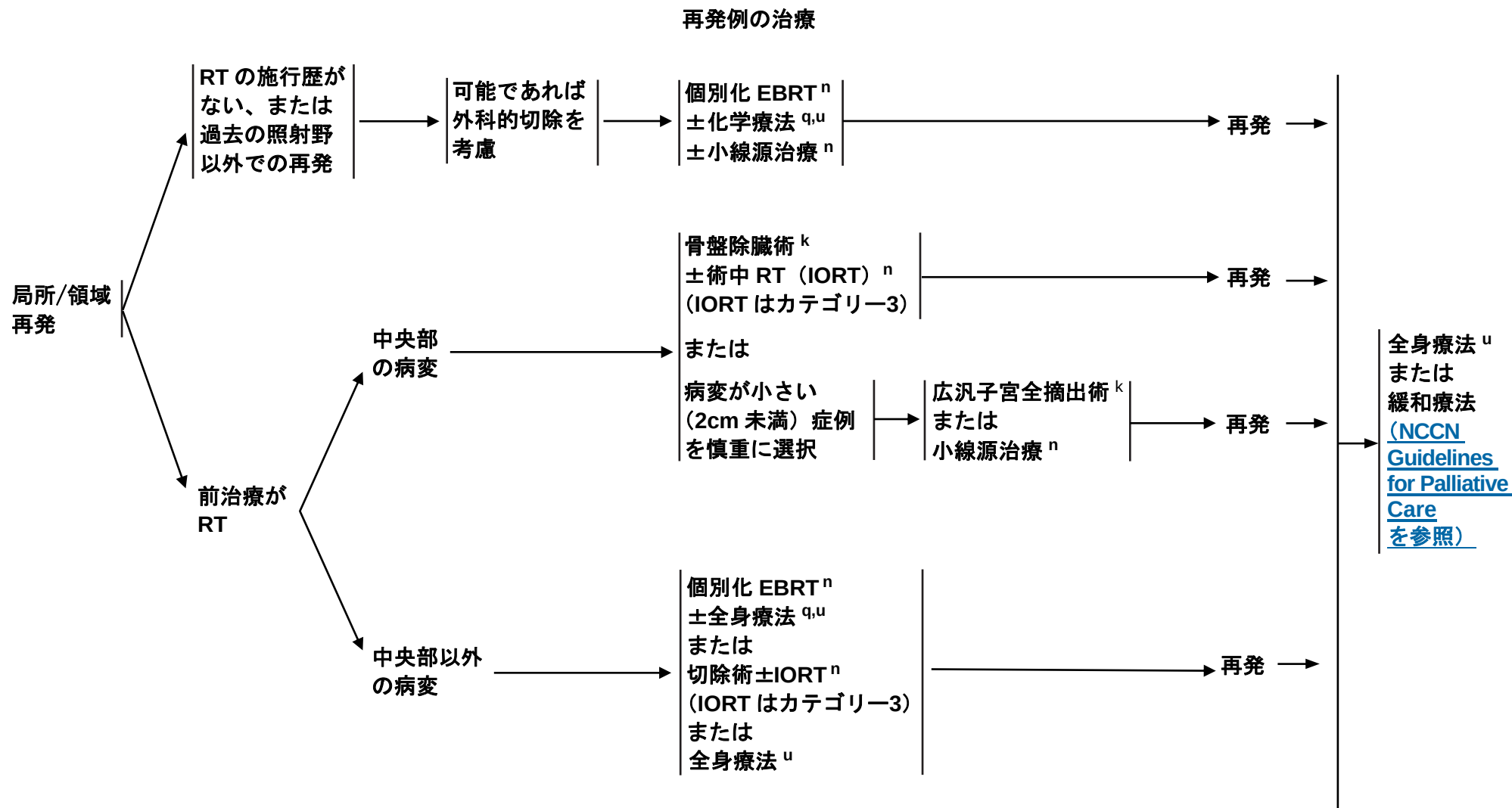
^{aa} 下部生殖器の異形成の発見を目的として定期的な細胞診を考慮してもよいが、再発子宮頸癌の発見におけるその価値は限定的である。細胞診のみで無症候性の再発を発見できる確率は低い。

^{bb} 骨盤照射を受けた患者では細胞診の結果の精度が低下する可能性がある。

^{cc} 再発は、治療計画に進む前に生検により証明すべきである。

注意：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。



^k 評価および外科的病期診断の原則 (CERV-C) を参照のこと。

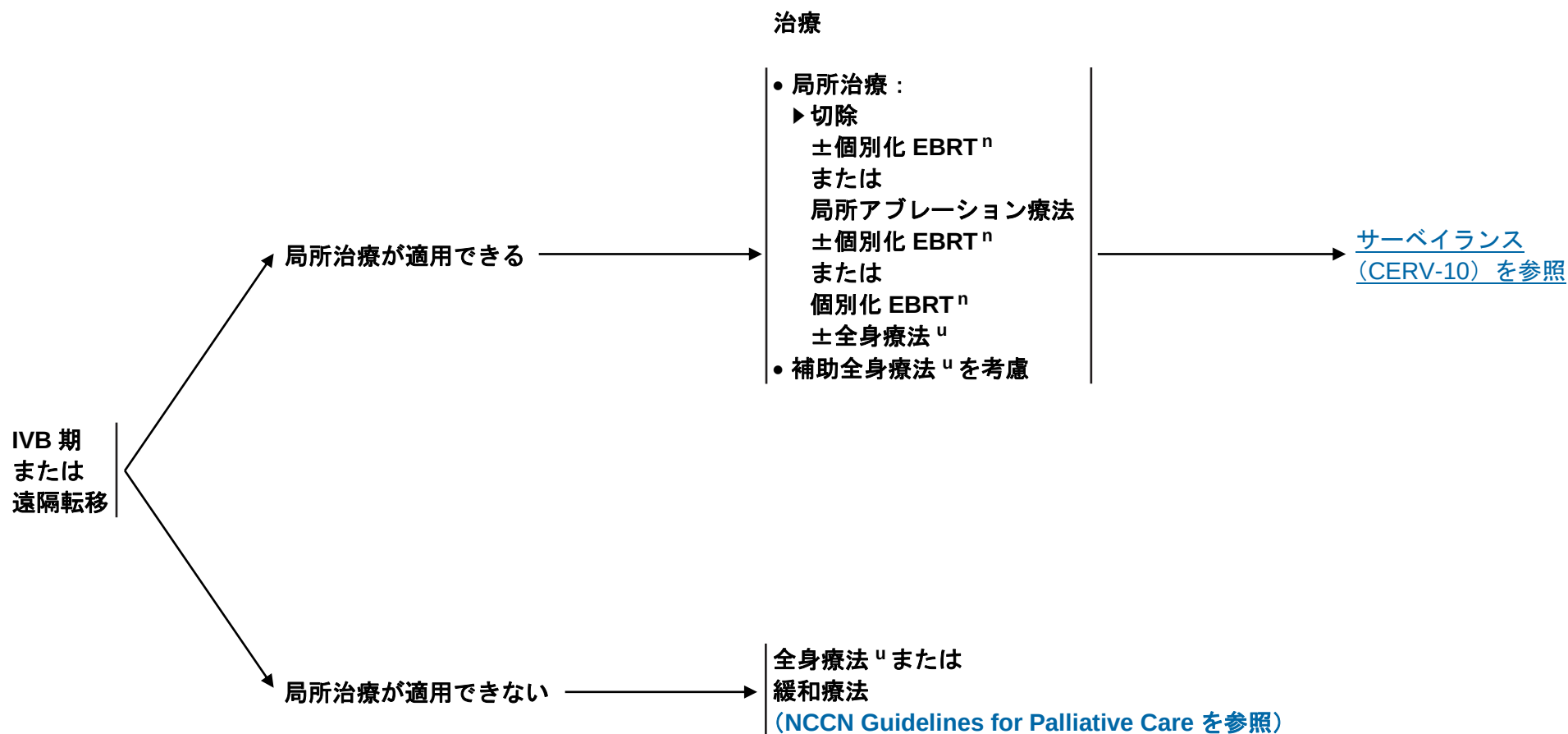
ⁿ [放射線療法の原則 \(CERV-D\) を参照のこと。](#)

^q シスプラチンを単剤 (シスプラチンに耐えられない場合はカルボプラチン) またはシスプラチン+フルオロウラシルとして使用するプラチナ製剤を含む同時化学療法をEBRTと併用する。

^u [子宮頸癌に対する全身療法レジメン \(CERV-F\) を参照のこと。](#)

注意：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。



ⁿ 放射線療法の原則 (CERV-D) を参照のこと。

^u 子宮頸癌に対する全身療法レジメン (CERV-F) を参照のこと。

注意：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。

病理学的評価の原則¹

- 手技：
 - ▶ 広汎子宮全摘出術
- 癌腫の病理学的評価：
 - ▶ 子宮
 - ◇ 子宮全摘出術の種類（該当する場合）
 - ◇ 腫瘍の部位
 - ◇ 腫瘍の大きさ（最大径に加えて別の2方向の径を含める）
 - ◇ 組織型
 - ◇ 組織学的分化度
 - ◇ 間質浸潤（mm単位の浸潤深度/mm単位の子宮頸部厚）
 - ◇ mm単位で長軸方向/縦の水平方向の範囲（2018年版FIGO分類には含まれていない²）
 - ◇ mm単位で周囲/横の水平方向の範囲
 - ◇ 切除断端の状態
 - 陰性の場合、最も近接した断端とその断端距離（単位mm）を含める^a
 - 陽性の場合、断端陽性の部位を含める
 - ◇ 脈管侵襲（2018年版FIGO分類には影響しない²）
 - ▶ 他の組織/臓器への浸潤（子宮傍結合組織、膣穹蓋、卵管、卵巣、腹膜、大網、その他）
 - ▶ リンパ節（切除した場合）
 - ◇ 小さな転移巣を検出するためにSLNに対してultrastagingを行うべきである^b
 - ◇ SLN以外のリンパ節にはultrastagingは不要であり、ルーチンのプロトコルに従って処理できる
 - ◇ 孤立性腫瘍細胞、微小転移、肉眼的転移があるリンパ節の数を含める
 - ◇ 孤立性腫瘍細胞はpN0(i+)として記録する
 - ▶ 再発、進行または転移の所見を認める患者にはMMR/MSI検査またはPD-L1検査を考慮する^{3,4}

脚注

^a この情報の報告は必須ではないが、これを把握しておけば、集学的治療の計画に有用である。

^b Ultrastagingとしては一般的に、SLNの連続切片の作製とSLNの全ブロックに対する複数のH&E染色切片の検討およびサイトケラチンによる免疫組織化学検査を行う。リンパ節のultrastagingに標準のプロトコルは存在しない。

参考文献

- ¹ Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Bell DA, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Uterine Cervix. College of American Pathologists 2017.
- ² Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. FIGO Cancer Report 2018. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2018;143(Suppl):22-36.
- ³ Minion LE, Tewari KS. Cervical cancer - State of science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. Gynecol Oncol 2018; Mar;148(3):609-621.
- ⁴ Chung HC, Schellens JH, Delord J-P, et al. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2018;36; (suppl; abstr 5522).

注意：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。

画像検査の原則^{a,1-9}

初回精査

● I 期

▶ 妊孕性非温存

- ◇ 単純 X 線撮影による胸部画像検査（胸部 X 線）を考慮する。異常を認めた場合は、胸部単純 CT を施行してもよい。
- ◇ 局所病変の進展範囲を評価するための骨盤造影 MRI（FIGO 分類 IB2～IB3 期では望ましい）を考慮する。
- ◇ FIGO 分類 IB1～IB2 期では全身 PET/CT または胸部/腹部/骨盤 CT を考慮する。
- ◇ FIGO 分類 IB3 期では全身 PET/CT または胸部/腹部/骨盤 CT。
- ◇ 単純子宮全摘出術（TH）を受けて子宮頸癌が偶然発見された患者では、転移巣を検索するための全身 PET/CT または胸部/腹部/骨盤 CT と骨盤の残存病変を評価するための骨盤 MRI を考慮する。

▶ 妊孕性温存

- ◇ 単純 X 線撮影による胸部画像検査（胸部 X 線）を考慮する。異常を認めた場合は、胸部単純 CT を施行してもよい。
- ◇ 局所病変の進展範囲と腫瘍の内子宮口に対する近接度を評価するための骨盤 MRI（望ましい）；MRI の禁忌がある場合は経膈超音波検査を行う。
- ◇ FIGO 分類 IB1～IB2 期では全身 PET/CT または胸部/腹部/骨盤 CT を考慮する。
- ◇ その他の画像検査については、認められる症状・徴候と転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである^b。

● II～IV 期

- ▶ 転移巣を検索するための全身 PET/CT（望ましい）または胸部/腹部/骨盤 CT。
- ▶ 局所病変の進展範囲を評価するための骨盤造影 MRI を考慮する。
- ▶ その他の画像検査については、認められる症状・徴候と転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである^c。
- ▶ TH を受けて子宮頸癌が偶然発見された患者では、転移巣を検索するための全身 PET/CT または胸部/腹部/骨盤 CT と骨盤の残存病変を評価するための骨盤造影 MRI を考慮する。

^a 本ガイドライン全体を通じて、MRI および CT は禁忌がない限り造影剤を用いて施行するものとする。スクリーニング目的の胸部 CT では造影剤は不要である。

^b 具体的な因子としては、身体診察での異常所見や骨盤、腹部または肺症状などが挙げられる。

^c 具体的な因子としては、身体診察での異常所見、大きな骨盤腫瘍（4cm 超）、受診または治療の遅れ、骨盤、腹部または肺症状などが挙げられる。

注意：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。

続く
参考文献

CERV-B

画像検査の原則^{a,1-9}フォローアップ/サーベイランス

• I 期

▶ 妊孕性非温存

- ◇ 画像検査については、認められる症状・徴候と再発/転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである。^b
- ◇ FIGO 分類 IB3 期の患者または危険因子^dのために術後に補助放射線療法または化学放射線療法が必要となった患者には、治療完了後 3~6 カ月の時点で全身 PET/CT を施行してもよい。

▶ 妊孕性温存

- ◇ 手術の 6 カ月後と以降 2~3 年間の 1 年毎に骨盤造影 MRI を考慮する。
- ◇ その他の画像検査については、認められる症状・徴候と再発/転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである^b。

• II~IV 期

- ▶ 治療完了後 3~6 カ月以内に全身 PET/CT（望ましい）または胸部/腹部/骨盤造影 CT。
- ▶ 治療完了後 3~6 カ月の時点で骨盤造影 MRI を考慮する。
- ▶ その他の画像検査については、認められる症状・徴候と再発/転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである^e。

再発または転移が疑われる場合

- 全身 PET/CT。
- 骨盤 MRI を考慮する。

^a 本ガイドライン全体を通じて、MRI および CT は禁忌がない限り造影剤を用いて施行するものとする。スクリーニング目的の胸部 CT では造影剤は不要である。

^b 具体的な因子としては、身体診察での異常所見や骨盤、腹部または肺症状などが挙げられる。

^d 危険因子としては、リンパ節転移陽性、子宮傍結合組織浸潤陽性、断端陽性、子宮頸部の局所因子などが挙げられる（[Sedlis Criteria CERV-E を参照](#)）。

^e 具体的な因子としては、触知可能な腫瘍またはリンパ節腫脹といった身体診察での異常所見や新たな骨盤、腹部または肺症状などが挙げられる。

注意：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。

参考文献

CERV-B

画像検査の原則

参考文献

- ¹Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10.
- ²Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial. *Gynecol Oncol* 2016;142:413-419.
- ³Rajendran JG, Greer BE. Expanding role of positron emission tomography in cancer of the uterine cervix. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:463-469.
- ⁴Lakhman Y, Akin O, Park KJ, et al. Stage IB1 cervical cancer: role of preoperative MR imaging in selection of patients for fertility-sparing radical trachelectomy. *Radiology* 2013;269:149-158.
- ⁵Elit L, Reade CJ. Recommendations for follow-up care for gynecologic cancer survivors. *Obstet Gynecol* 2015;126:1207-1214.
- ⁶Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, et al. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology* 2013;266:717-740.
- ⁷Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2011;21:1102-1110.
- ⁸Sala E, Micco M, Burger IA, et al. Complementary prognostic value of pelvic MRI and whole-body FDG PET/CT in the pretreatment assessment of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1461-1467.
- ⁹Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. FIGO Cancer Report 2018. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143(Suppl):22-36.

注意：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。

評価および外科的病期診断の原則^a

子宮頸癌の治療のための切除術の種類および適切性

- 子宮頸癌の治療は、本ガイドラインで概説しているように、病期により層別化される。
- FIGO 分類で脈管侵襲を伴わない IA1 期として定義される微小浸潤例では、リンパ行性転移の可能性が 1%未満であり、妊孕性温存のために円錐切除（断端陰性）により、または妊孕性温存の希望がないか重要でない場合は単純子宮全摘出術により保存的に管理することが可能である。円錐切除の目的は、メスを用いて子宮頸腔部および子宮頸管を一塊（*en bloc*）切除することにある。これにより、電気外科的アーチファクトがなく、破綻や断片化もない組織標本が得られ、病理医による切除断端の評価が容易となる。治療法として loop electrosurgical excision procedure（LEEP）を選択する場合は、標本が断片化されないようにすべきであり、断端部の電気外科的アーチファクトを最小限に抑えるよう注意を払う必要がある。円錐切除で採取する組織検体の形状および深さは、腫瘍性病変の大きさ、種類、位置に合わせて個別化することができる。例えば、子宮頸管の浸潤腺癌か上皮内腺癌かが不明確な場合は、子宮頸管浸潤の可能性を見逃さないようにするため、円錐切除の採取組織は内子宮口まで伸びる細長い円錐状とする。円錐切除は、肉眼的な腫瘍を分断する可能性のない小さな癌に対するトリアージおよび治療について適応となる。脈管侵襲を伴う IA1 期症例では、円錐切除術（断端陰性）+骨盤 SLN マッピング/リンパ節郭清が妥当な治療戦略となる。
- FIGO 分類で IA2 期、IB1 期、IB2 期および一部の IB3~IIA1 期で妊孕性温存を希望しない患者の治療としては、広汎子宮全摘出術+両側骨盤リンパ節郭清（±SLN マッピング）が望ましい。広汎子宮全摘出術では、基靱帯と仙骨子宮靱帯の一部および腔の上部 1~2cm の切除を含めて、単純子宮全摘出術よりはるかに広い切除縁を確保する。さらに、骨盤リンパ節、ときには傍大動脈リンパ節も切除される。Querleu and Morrow の分類¹は、切除および神経温存の程度を三次元的に記載した新しい外科的分類である²。子宮全摘出術で最もよく用いられる手術の詳細を表 1 に記載する（[CERV-C 5 of 7 を参照](#)）。
- 広汎子宮全摘出術の標準かつ従来のアプローチは開腹手術である。本ガイドラインでは、広汎子宮全摘出術が開腹手術と腹腔鏡下の低侵襲手術（MIS）のいずれのアプローチでも施行でき、腹腔鏡下のアプローチとしては従来法とロボット支援下手術があることを過去に繰り返し述べてきた。しかしながら、いくつかの重要な報告によって、開腹アプローチと MIS アプローチの間で想定されていた治療上の同等性に対して疑問が呈されている。低侵襲の広汎子宮全摘出術は開腹下の腹式広汎子宮頸部摘出術と比較して DFS 率および OS 率が低下することが、ランダム化試験³によって前向きに確認された。さらに、最近報告された 2 つの疫学研究でも、IA2~IB1 期の子宮頸癌患者では低侵襲の広汎子宮全摘出術は開腹手術と比べて OS の短縮につながる事が実証された^{4,5}。詳細については[考察](#)を参照のこと。
- 早期子宮頸癌患者を対象としたランダム化比較試験において低侵襲アプローチは開腹手術と比較して生存期間が有意に短かったという最近発表された知見を考慮すれば、それぞれの外科的アプローチの短期および長期成績と腫瘍学的なリスクについて、患者のカウンセリングを入念に行うべきである³⁻⁵。

^a Recommendations by stage are based on the revised 2018 FIGO staging (Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. FIGO Cancer Report 2018. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2018;143(Suppl):22-36.). However, trial data cited within this section utilized the 2009 FIGO staging system.

^b C 型の広汎子宮全摘出術の説明については、[表 1（CERV-C 5 of 7）を参照のこと](#)。

注意：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。

[続く](#)
[参考文献](#)

CERV-C

評価および外科的病期診断の原則^a

子宮頸癌の治療のための切除術の種類および適切性—続き

- 病期診断のための傍大動脈リンパ節郭清は、典型的には下腸間膜動脈（IMA）の高さまで行う。頭側の郭清範囲は、臨床所見と画像所見に基づいて調整できる。
- 慎重に選択された IA2 期または IB1 期（腫瘍径 2cm 未満）症例では、腔式広汎子宮頸部摘出術＋腹腔鏡下リンパ節郭清（±SLN マッピング）が妊孕性温存治療の選択肢となる。この術式では、B 型の広汎子宮全摘出術と同じく子宮頸部、膈上部、支持靱帯は切除されるが、子宮体部は温存される。現在までに報告されている 300 件を超える術後の妊娠において、妊娠第 2 三半期での流産率が 10%であったが、患者の 72%は 37 週以降まで妊娠を継続している⁶。腹式広汎子宮頸部摘出術が妥当な妊孕性温存戦略である。このアプローチでは、腔式アプローチより子宮傍結合組織を広範に切除することができ⁷、一部の IB1～IB2 期症例に適しており、腫瘍径 2～4cm までの病変に対して採用されている。この術式は C 型の広汎子宮全摘出術と非常に類似している^{a,1,2,7-10}。
- 本ガイドラインで概説しているように、FIGO 分類の IIB 期以上を含む進行期患者には子宮全摘出術は行わないのが通常である。米国における進行期患者の大半は、根治的化学放射線療法による治療を受けている。しかし国によっては、一部の IIB 期患者に対して最初から広汎子宮全摘出術が、あるいは術前補助化学療法後に広汎子宮全摘出術が施行されている。
- 放射線療法施行後の骨盤中央部での再発例または治療抵抗例では、骨盤除臓術により治癒が得られる可能性がある。除臓術の術前評価は、遠隔転移の同定または除外を目的として計画する。再発巣が骨盤内に限局している場合は外科的検索を行う。術中の断端およびリンパ節評価が陰性の場合、骨盤内臓器の摘出を完遂する。切除方法には腫瘍の位置に応じて、前方除臓術、後方除臓術、全骨盤除臓術などがある。腫瘍の位置から十分な切除縁を確保できる症例では、suprlevator exenteration として骨盤底および肛門括約筋を温存してもよい。様々な種類の骨盤除臓術で一般的に切除される組織を表 2 に要約する（[CERV-C 6 of 7 を参照](#)）。いずれも非常に複雑な手術であり、除臓術について高度な専門知識を有する施設で施行すべきである。初回治療としての骨盤除臓術（骨盤照射歴なし）は、骨盤照射が禁忌である患者や、別の適応に対する骨盤照射の後に異時性の局所進行子宮頸癌を発症し、更なる放射線療法が施行不能な患者など、まれな症例のみに制限される。

^a Recommendations by stage are based on the revised 2018 FIGO staging (Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. FIGO Cancer Report 2018. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2018;143(Suppl):22-36.). However, trial data cited within this section utilized the 2009 FIGO staging system.

注意：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。

続く
参考文献

CERV-C

2 OF 7

評価および外科的病期診断の原則^a

子宮頸癌に対するセンチネルリンパ節マッピング:

- 一部のⅠ期子宮頸癌に対する外科的管理の一環として、SLN マッピングが世界中の婦人科腫瘍の診療現場で考慮されている。この手技は最大4cm までの腫瘍に用いられているが、最良の検出率とマッピングの結果が得られるのは2cm 未満の腫瘍である¹¹⁻¹⁵。この簡便な手技では、色素もしくは放射性コロイドのテクネチウム 99 (99Tc) を子宮頸部の通常は図1 (下記) に示す2~4 カ所に直接注入する。SLN の同定は、色素を用いた直接的な視覚化により手術時に行い、インドシアニングリーン (ICG) を用いる場合は蛍光カメラを、99Tc を用いる場合はガンマ線プローブを使用する。子宮頸部へのトレーサーを注入したとき、SLN は外腸骨動静脈の内側、内腸骨動静脈の腹側または閉鎖孔の上部に位置していることが多い(図2)。通常、SLN に対しては病理医によるultrastagingが行われるが、これにより術後管理の変更につながりうる微小転移巢の検出率が改善される^{4,16}。

図1: 子宮頸部でのSLNに対する注入部位の選択肢^c図2: 子宮頸部への注入後のSLN (青色、矢印) は外腸骨動静脈の内側、内腸骨動静脈の腹側、または閉鎖孔の上部に位置していることが多い^c

^a 病期別の推奨は2018年改訂版のFIGO分類に基づいている (Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. FIGO Cancer Report 2018. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2018;143(Suppl):22-36.). ただし、本項で引用している試験データは2009年版のFIGO分類に基づくものである。

^c 図1および2はMemorial Sloan Kettering Cancer Centerの許可を得て転載。© 2013 Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

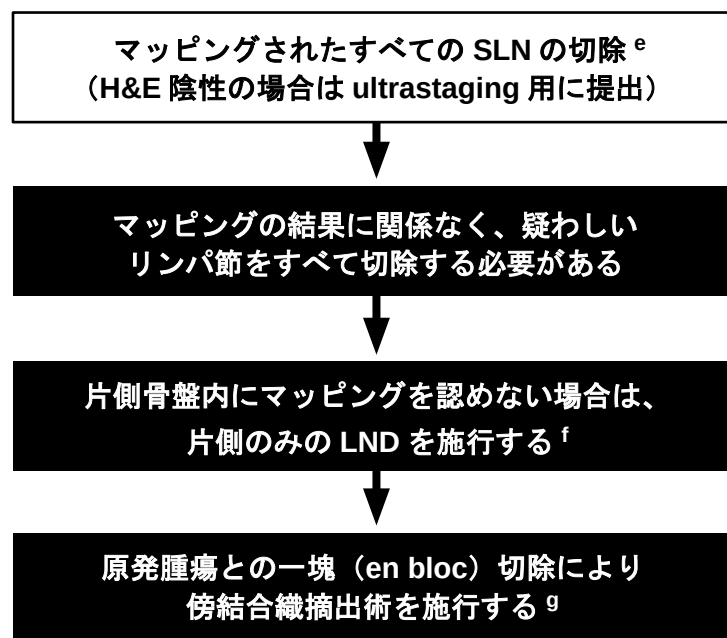
注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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。

SLN マッピングを用いた場合の評価および外科的病期診断の原則

SLN マッピングを成功させる鍵は、SLN アルゴリズムを遵守することであり、それはマッピングに失敗した症例において片側のみのリンパ節郭清を施行し、マッピングの結果に関係なく疑わしいリンパ節と肉眼的に腫脹しているリンパ節をすべて切除するというものである（図 3）。

図 3：早期子宮頸癌に対する手術/SLN マッピングアルゴリズム^d



H&E：ヘマトキシリン-エオジン染色
LND：リンパ節郭清
SLN：センチネルリンパ節

^d 以下から許可を得て転載：Cormier B, Diaz JP, Shih K, et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer.

Gynecol Oncol. 2011 Aug;122:275-280.

^e 色素、99Tc またはその両方を子宮頸部に注入する。

^f 腸骨動脈間/大動脈下リンパ節を含む。

^g 選択された症例に対する例外である（CERV-C 1 of 7 を参照）。

注意：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。

続く

CERV-C

4 OF 7

評価および外科的病期診断の原則

表 1：初回治療としての子宮頸癌の切除^h

子宮全摘出術の種類間の比較				妊娠性温存子宮頸部摘出術の種類間の比較	
	筋膜外子宮全摘出術 (A型) ⁱ	準広汎子宮全摘出術 (B型) ⁱ	広汎子宮全摘出術 (C1型) ⁱ	単純子宮頸部摘出術	広汎子宮頸部摘出術 ^j
適応	IA1期	脈管侵襲を伴うIA1期、 およびIA2期	以下を含む明らかな転移巣のない局所例：IB1期、IB2期、一部のIB3～IIA1期	上皮内癌およびIA1期	IA2～IB1期 一部のIB2期
目的	微小浸潤の根治	小病変の根治	比較的大きな病変の根治	微小浸潤の根治 妊娠性温存	一部のIA2～IB2期の根治 妊娠性温存
子宮	切除	切除	切除	温存	温存
卵巣	任意の切除	任意の切除	任意の切除	温存	温存
子宮頸部	完全切除	完全切除	完全切除	大部分を切除（典型的には子宮頸部の頭側約5mmを子宮頸管縫縮術のために残す）	大部分を切除（典型的には子宮頸部の頭側約5mmを子宮頸管縫縮術のために残す）
腔断端	最小限	断端1～2cm	腔上部1/4～1/3	最小限	断端1～2cm
尿管の剥離	移動なし	尿管を分離して子宮頸部から剥離	尿管を分離して子宮頸部と外側の子宮傍結合組織から剥離	移動なし	尿管を分離して子宮頸部から剥離
子宮頸部傍結合組織/子宮傍結合組織の切除	なし	尿管床の高さで切除 (1～2cmを水平方向に切除)	内腸骨動静脈の内側面で分割。 深部断端は深部子宮静脈とする	子宮頸部境界で切除	尿管床の高さで切除 (1～2cmを水平方向に切除)
仙骨子宮靱帯 (直腸子宮靱帯)	子宮頸部境界で分割	子宮頸部から1～2cm背側 (下腹神経叢は温存)	C1型では神経を温存し、子宮頸部から2cm以上背側で分割	子宮頸部境界で分割	子宮頸部から1～2cm背側 (下腹神経叢は温存)
膀胱	子宮頸部より尾側に移動	腔上部に移動	腔中部に移動	腹膜反転部に移動	腔上部に移動
直腸	移動なし	子宮頸部下に移動	腔中部下に移動	腹膜反転部に移動	子宮頸部下に移動
外科的アプローチ	開腹術または低侵襲手術	開腹術または低侵襲手術	開腹術または低侵襲手術	腔式または開腹術もしくは低侵襲手術	腔式または開腹術もしくは低侵襲手術

^h Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: Emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. Gyn Onc 2011;122:264-268.

ⁱ Querleu and Morrowの外科的分類システムでは、広汎子宮全摘出術における切除および神経温存の程度が三次元的に記載されており、以前用いられていたPiver-Rutledge-Smith分類を更新した内容となっている。(Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncology 2008;9:297-303.)

^j 妊娠性温存広汎子宮頸部摘出術は、腫瘍径が2cm以下の病変について最もよく妥当性が検証されている。小細胞型の神経内分泌腫瘍および胃型腺癌は、この種の手術に適した腫瘍とはみなされない。

注意：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。

[続く](#)

評価および外科的病期診断の原則

表 2：遠隔転移のない局所再発子宮頸癌の切除^h

Infra-levator exenteration の種類間の比較				Supra-levator exenteration の種類間の比較	
	前方	後方	全骨盤	後方	全骨盤
適応	骨盤中央部での再発 最初に放射線療法が施行できない一部の FIGO 分類 IVA 期に対する初回治療				
目的	根治				
子宮、卵管、卵巣	まだあるなら切除	まだあるなら切除	まだあるなら切除	まだあるなら切除	まだあるなら切除
膣	切除	切除	切除	切除	切除
膀胱および尿道	切除	温存	切除	温存	切除
直腸	温存	切除	切除	切除	切除
肛門括約筋	温存	切除	切除	温存、結腸吻合が可能	温存、結腸吻合が可能
再建の選択肢 泌尿器系	回腸導管または 禁制型尿路変向術	該当なし	Double barrel wet colostomy ^k 、 回腸導管または 禁制型尿路変向術	該当なし	Double barrel wet colostomy ^k 、 回腸導管または 禁制型尿路変向術
再建の選択肢 消化器系	該当なし	単孔式結腸瘻造設術	Double barrel wet colostomy ^k または 単孔式人工肛門造設術	一時的な回腸瘻造設を伴 う単孔式人工肛門造設術 または吻合術	一時的な回腸瘻造設を伴う double barrel wet colostomy ^k 、 単孔式人工肛門造設術または吻合術
膣再建の選択肢	筋皮弁（腹直筋、薄筋など）または分層植皮＋大網充填術				

^h Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: Emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. Gyn Onc 2011;122:264-268.

^k Backes FJ, Tierney BJ, Eisenhauer EL, et al. Complications after double-barreled wet colostomy compared to separate urinary and fecal diversion during pelvic exenteration: time to change back? Gynecol Oncol. 2013 Jan;128:60-64.

注意：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。

評価および外科的病期診断の原則

参考文献

- ¹ Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297.
- ² Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol* 2011;122:264-268.
- ³ Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1895-1904.
- ⁴ Margul DJ, Yang J, Seagle BL, et al. Outcomes and costs of open, robotic, and laparoscopic radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:Abstract 5502.
- ⁵ Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1905-1914.
- ⁶ Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011;121:290-297.
- ⁷ Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, et al. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes. *Gynecol Oncol* 2009;112:73-77.
- ⁸ Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44:265-272.
- ⁹ Wethington SL, Sonoda Y, Park KJ, et al. Expanding the indications for radical trachelectomy: a report on 29 patients with stage IB1 tumors measuring 2 to 4 centimeters. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1092-1098.
- ¹⁰ Wethington SL, Cibula D, Duska LR, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1251-1257.
- ¹¹ Lintner B, Saso S, Tarnai L, et al. Use of abdominal radical trachelectomy to treat cervical cancer greater than 2 cm in diameter. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1065-1070.
- ¹² Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:413-422.
- ¹³ Eiriksson LR, Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? *BJOG*. 2012 Jan;119:129-133.
- ¹⁴ Cormier B, Diaz JP, Shih K, et al. Establishing a 03/29/19 lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122:275-280.
- ¹⁵ Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *Clin Oncol* 2008;26:2943-2951.
- ¹⁶ Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:496-501.

注意：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。

放射線療法の原則

一般原則

- 外照射療法（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組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が有用であり、またPETは異常なリンパ節が切除されたことを術後に確認する上でも有用となりうる。
- 放射線療法では、腫瘍の浸潤またはその疑いがある部位を照射対象とする。EBRTでは、骨盤のみまたは骨盤と傍大動脈領域を照射対象とする。
- 小線源治療は、手術適応がない原発性子宮頸癌症例の治療において極めて重要な方法となっている。この治療は、腔内照射±組織内照射によって行う。
- 子宮頸癌のためにEBRTが施行される症例の大半では、EBRTの施行中にプラチナ製剤を含む化学療法（シスプラチン単剤〔シスプラチンに耐えられない場合はカルボプラチン〕またはシスプラチン＋フルオロウラシル）が同時併用される。
- 8週間以内に治療が完了した場合に最良の結果が得られる。

治療に関する一般情報

• 標的体積

- ▶ 肉眼的標的体積（GTV）、臨床標的体積（CTV）、計画標的体積（PTV）、リスク臓器（OAR）、臓器の移動および線量体積ヒストグラム（DVH）の概念については、原体照射（特にIMRT）での採用を前提に定義されている。
- ▶ IMRT や類似の高度な原体照射法を適切に施行するには、細部と再現性（標的および正常組織の定義、患者の体動と臓器の移動、軟部組織の変形、厳密な線量測定と物理学的な質保証などを考慮する）について極めて入念な注意を払うことが求められる。コーンビーム CT（CBCT）などのルーチンの画像誘導を日常的な体内軟部組織の位置決めを明確にするために用いるべきである。
- ▶ EBRTにおける照射体積は、肉眼的病変（存在する場合）、子宮傍結合組織、仙骨子宮靱帯、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、仙骨前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（例えば、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）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推奨される。腔の下1/3まで浸潤がある症例では、両側鼠径部も照射野に含めるべきである。

[続く](#)

注意：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。

放射線療法の原則

治療に関する一般情報—続き

治療に関する情報：外照射

- EBRT は、複数の照射野に対して原体照射法を用いるか、強度変調放射線療法（IMRT）/強度変調回転照射法（volumetric-modulated arc therapy [VMAT]）/トモセラピーなどの体積測定を行う強度変調法によって行う。
- IMRT は、子宮全摘後の状況¹において腸管などの重要構造物に対する線量を最小限に抑えたい場合や、傍大動脈リンパ節に対する治療の適応がある場合に有用となりうる。このような手法は、所属リンパ節の肉眼的病変に対する治療に高線量が必要となる場合にも有用となる可能性がある。しかしながら、子宮頸部が未切除の症例における中央部病変に対する小線源治療の代替治療法として原体照射療法（IMRT、体幹部定位放射線治療 [SBRT] など）をルーチンに採用すべきではない。
- 子宮傍結合織/骨盤側壁に大きな病変がある一部の症例では、初回の全骨盤照射が完了した後に子宮傍結合織への 5~10Gy の追加照射を考慮することができる。IMRT は、リンパ節の肉眼的病変に対して高線量を照射しながら、同時に他の標的に対して顕微鏡的病変を制御するために低線量を照射することを目的として計画することができ、この方法は標的体積内同時ブースト法（simultaneous integrated boost [SIB]）と呼ばれる。IMRT と SIB を併用すれば、肉眼的に転移陽性のリンパ節に対してより短い期間で高線量を照射しながら、正常組織を温存することが可能である。一般に、SIB での標的には標的体積および OAR の体積に応じて最大で約 2.10~2.2Gy/回まで追加照射することができる。ときに追加の外照射が必要になる場合もある。リンパ節に対する標的線量は 54~63Gy であり、小線源治療からの影響に対して厳格な注意を要し、隣接する正常組織に対する線量に注意を払いながら正常組織線量を重視する。
- SBRT は、焦点を絞ることで非常に高い線量を 1~5 分割で外照射することを可能にする治療アプローチであり、孤立性の転移部位に適用でき、限局例で再照射を行う際に考慮できる^{2,3}。

線量処方レジメン：外照射

- 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、IMRT を用いる場合は SIB を併用できる）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 10~20Gy の追加照射を考慮してもよいが、小線源治療での照射線量を考慮に入れる。子宮頸癌のために EBRT が施行される症例の大半では、EBRT の施行中にプラチナ製剤を含む化学療法（シスプラチン単剤 [シスプラチンに耐えられない場合はカルボプラチン] またはシスプラチン+フルオロウラシル）が同時併用される。

[続く](#)

注意：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。

放射線療法の原則

治療に関する一般情報—続き

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（低線量率 [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）、子宮頸部の腫瘍体積が小さい場合には 80Gy か、子宮頸部の腫瘍体積が大きい場合には 85Gy 以上である。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](#)）。

子宮全摘出術後の補助放射線療法

- 一次治療として子宮全摘出術を施行した後に病理学的な危険因子が 1 つでも認められる場合は、術後補助放射線療法の施行が妥当となる。少なくとも、膣穹蓋の上方 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 10～20Gy 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残存病変に対して、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⁸。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ケーションターを用いて電子線を照射するが、このアプリケーション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。

続く

注意：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。

放射線療法の原則

治療に関する一般情報—続き治療に関する情報：小線源治療

- 小線源治療は、手術適応がない原発性子宮頸癌症例の治療において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。子宮頸部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、リングまたはシリンドーによる小線源治療（子宮内タンデムと組み合わせる）を選択することができる。より進行している場合や十分な縮小が得られない場合は、ニードルを刺入して組織内照射を行うことで、標的への線量を増やしつつ正常組織への線量を最小限に抑えることが可能である。小線源治療の直前に施行する MRI は、遺残腫瘍の輪郭を把握する上で有用となりうる。EBRT と組み合わせる場合の小線源治療は、腔内留置器具を良好に配置できるだけの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）小線源治療単独も選択肢の 1 つとなりうる。
- 解剖学的条件または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り、そのような専門医による診療を適時に受けられるよう早期に紹介することが極めて重要である。
- 子宮全摘出術を受けた一部の患者（特に腔粘膜断端または断端辺縁部陽性の患者）では、EBRT の追加照射として腔内シリンドーによる小線源治療を用いてもよい。その典型的な処方では、腔表面または深さ 5mm の領域が照射の対象となる。典型的な分割法としては、深さ 5mm に対する 5.5Gy × 2 回や、腔表面に対する 6Gy × 3 回などがある。
- SBRT は、小線源治療に代わる適切なルーチンの治療法とはみなされていない。

[続く](#)

注意：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。

放射線療法の原則

線量処方レジメン：小線源治療

- 子宮傍組織の基準点を表す A 点が、今日まで最も広く用いられている線量パラメータである。しかしながら、A 点を用いる線量システムには、腫瘍の三次元的形状や個々の腫瘍と正常組織構造との相関関係が考慮されていないなどの限界がある。A 点を用いる場合の典型的な処方では 5.5Gy×5 回、大きな腫瘍や反応が不良な腫瘍に対しては 6Gy×5 回である。画像誘導下で小線源治療を行うことにより、成績の改善と毒性の軽減が得られることを示したエビデンスがある。残存病変の評価には MRI により最適な軟部組織画像を得ることができるため、腔内照射のアプリケーションを挿入した状態で MRI を撮像することが最善であるが、小線源治療の前に MRI を施行することが治療の指針として役立つ可能性もある。MRI が行えない場合は CT を用いることができるが、CT は残存病変の判定の精度で劣り、輪郭設定の精度も低い。ハイリスク CTV (HR-CTV) に処方する 1 回 2Gy に換算した等価線量 (EQD2) を 80Gy 以上とすることを治療目標に含めることがあるが、病変が大きい場合や反応が不良な場合は 87Gy 以上を目標にすべきである。正常組織については、公表されているガイドラインに従って、直腸 2cc の線量を 65~75Gy 以下、S 字結腸 2cc の線量を 70~75Gy 以下、膀胱 2cc の線量を 80~90Gy 以下に制限すべきである。これらのパラメータが達成できない場合は、ニードルを刺入し、組織内照射で線量を補うことを考慮すべきである^{4,5}。
- HR-CTV に対する線量処方をういた画像誘導下での小線源治療が推奨される。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⁶。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⁷。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 LDR 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/時の 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/>)。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 1 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 と同等であるとの考えが広く受け入れられている。ハイリスク CTV に対する腔内照射について欧州の試験でよく検討された別の妥当な選択として、28Gy の 4 分割照射がある。

注意：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。

放射線療法の原則
参考文献

- ¹ Klopp, AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. A phase III randomized trial comparing patient-reported toxicity and quality of life (QOL) during pelvic intensity modulated radiation therapy as compared to conventional radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:S3.
- ² Choi CW, Cho CK, Yoo SY, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy in patients with isolated para-aortic lymph node metastases from uterine cervical and corpus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:147–153.
- ³ Higginson DS, Morris DE, Jones EL, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT): Technological innovation and application in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2011;120:404–412.
- ⁴ Haie-Meder C, R Potter, E Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005. 74:235-245.
- ⁵ Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011; 100:116-123.
- ⁶ Pötter 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.
- ⁷ Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:104-109
- ⁸ del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist* 2000;5(1):18-25.

注意：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。

リンパ節転移陰性、断端陰性、子宮傍結合組織浸潤陰性の症例における広汎子宮全摘出術後の
骨盤照射に関する Sedlis criteria¹⁻⁴

脈管侵襲	間質浸潤	腫瘍の大きさ (cm) (触診により判定)
+	深部 1/3	問わない
+	中間部 1/3	≥2
+	表層 1/3	≥5
—	中間部または深部 1/3	≥4

- ¹ 以下より許可を得て改変：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 study group. Gynecol Oncol 1999;73:177-183.
- ² Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 1990;38:352-357.
- ³ Rotman M, Sedlis A, Piedmont 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.
- ⁴ 危険因子は Sedlis criteria に限定しなくともよい。

注意：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。

子宮頸癌に対する全身療法レジメン^a (臨床試験への参加を強く考慮すること)

化学放射線療法		
望ましいレジメン • シスプラチン • 患者がシスプラチンに耐えられない場合はカルボプラチン その他の推奨レジメン • シスプラチン/フルオロウラシル		
再発例または転移例		
一次治療としての多剤併用療法 ^{b,c}	一次治療としての単剤療法の候補 ^c	二次療法 ^d
望ましいレジメン • シスプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ ¹ (カテゴリー1) • カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ • ノグテカン/パクリタキセル/ベバシズマブ ¹ (カテゴリー1) • シスプラチン/パクリタキセル (カテゴリー1) ^{2,3} • カルボプラチン/パクリタキセル ^{4,5} (過去にシスプラチン投与を受けた患者では カテゴリー1) • ノグテカン/パクリタキセル ¹ その他の推奨レジメン • シスプラチン/ノグテカン ⁶	望ましいレジメン • シスプラチン ³ その他の推奨レジメン • カルボプラチン ⁷ • パクリタキセル ^{8,9}	望ましいレジメン • PD-L1 陽性 ^e または MSI-H/dMMR の腫瘍に 対するペムブロリズマブ その他の推奨レジメン (特に指定のない限り以下の薬剤はすべて カテゴリー2B である) • ベバシズマブ • アルブミン結合パクリタキセル • ドセタキセル • 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 • ペメトレキセド • ノグテカン • ビノレルビン

^a 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)。

^b 治療のための適切なレジメンの選択にあたっては、費用と毒性を注意深く検討すべきである。

^c これらの薬剤は、使用歴がなく臨床的に適切であれば、二次治療に用いることができる。

^d 二次療法に関する参考文献は[考察](#)に掲載している。

^e FDA の承認を得た検査により PD-L1 発現あり (CPS≥1) と判定された症例における化学療法中または化学療法後の進行に対して推奨される。

注意：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。

子宮頸癌に対する全身療法のレジメン 参考文献

- ¹Tewari KS1, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med 2014 Feb 20;370:734-43.
- ²Monk 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.
- ³Moore 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.
- ⁴Moore 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.
- ⁵Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. J Clin Oncol 2015;33:2129-2135.
- ⁶Long 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.
- ⁷Weiss 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.
- ⁸Tinker 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.
- ⁹McGuire 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.

注意：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。

表 1

子宮頸癌に関する FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) の外科的病期分類 (2018 年版)

病期	説明
I 期	癌が子宮頸部に厳密に局限している (子宮体部への進展は無視すべきである)
IA 期	顕微鏡下でのみ診断可能な浸潤癌、浸潤深度が最大で 5mm 未満 ^a
IA1 期	間質浸潤の深さが 3mm 未満
IA2 期	間質浸潤の深さが 3mm 以上 5mm 未満
IB 期	浸潤深度が 5mm 以上の (IA 期より深い) 浸潤癌で、病変が子宮頸部に局限している ^b
IB1 期	間質浸潤の深さが 5mm 以上で最大径が 2cm 未満の浸潤癌
IB2 期	最大径が 2cm 以上 4cm 未満の浸潤癌
IB3 期	最大径が 4cm 以上の浸潤癌
II 期	癌の浸潤が子宮を越えているが腔の下 3 分の 1 および骨盤壁には達していない
IIA 期	浸潤が腔の上 3 分の 2 に局限しており、子宮傍結合組織への進展がみられない
IIA1 期	最大径が 4cm 未満の浸潤癌
IIA2 期	最大径が 4cm 以上の浸潤癌
IIB 期	子宮傍結合組織への進展がみられるが、骨盤壁には達していない
III 期	癌が腔の下 3 分の 1 まで進展している、癌が骨盤壁まで進展している、癌のために水腎症または無機能腎を来している、もしくは癌が骨盤および/または傍大動脈リンパ節に進展している ^c
IIIA 期	癌が腔の下 3 分の 1 まで進展しているが、骨盤壁までは進展していない
IIIB 期	骨盤壁までの進展を認める、もしくは水腎症または無機能腎を来している (原因が別にあることが判明している場合は除く)
IIIC 期	腫瘍の大きさや進展範囲を問わず骨盤および/または傍大動脈リンパ節転移を認める (r および p を追記する) ^c
IIIC1 期	骨盤リンパ節転移のみを認める
IIIC2 期	傍大動脈リンパ節転移を認める
IV 期	癌が小骨盤を越えて進展しているか、膀胱または直腸の粘膜を侵している (生検で証明) (そのため、胞状浮腫がある症例は IV 期と判定することができない)
IVA 期	隣接する骨盤内臓器に進展している
IVB 期	遠隔臓器に転移している

疑問が残る場合は、より低い方の病期として判定するべきである。

^a いずれの病期についても、腫瘍の大きさや進展範囲に関する臨床所見を補うために、利用できる場合は画像検査および病理学的検査の結果を用いることができる。

^b 血管/リンパ管侵襲の有無によって病期診断の結果が変更されることはない。病変の外側への進展範囲はもはや考慮されなくなった。

^c r (画像検査) および p (病理学的評価) の追記は、その所見が IIIC 期の判定で採用されたものであることを示す。例: 画像検査で骨盤リンパ節転移が示された場合、病期の診断は IIIC1r 期となり、病理学的所見で確認された場合は IIIC1p 期となる。採用した画像検査または病理学的検査の種類を必ず記録すること。

以下から転載: Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. FIGO Cancer Report 2018. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2018;143(Suppl):22-36. Copyright 2018 (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に基づいており、その介入が適切であるという 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いており、その介入が適切であるという 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いており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3: いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に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。

NCCN の望ましきによるカテゴリー

望ましい介入: 優れた有効性、安全性およびエビデンスと（状況に応じて）費用の手頃さに基づいた介入

その他の推奨される介入: その他の介入のうち、いくらか有効性が低いもの、毒性が強いもの、比較的未成熟のデータに基づくもの、あるいは同様の結果を得るのに費用の手頃さで有意に劣るもの

特定の状況で有用: その他の介入のうち、特定の患者集団（推奨とともに定義を示す）に使用できるもの

いずれの推奨も適切と考えられる。



目次		子宮頸癌と妊娠	MS-21
概要	MS-3	要約	MS-22
文献検索の基準とガイドライン更新の方法	MS-3	表 1 :	MS-23
診断および精査	MS-4	参考文献	MS-24
病期分類および手術の原則	MS-4		
臨床病期診断	MS-4		
外科的病期診断	MS-5		
初回治療	MS-8		
治療に関する推奨を支持する重要な第 III 相臨床試験	MS-9		
早期例	MS-9		
術後補助療法	MS-13		
サーベイランス	MS-14		
再発例に対する治療	MS-15		
局所領域療法	MS-15		
転移例に対する治療	MS-16		
薬物反応	MS-18		
緩和療法	MS-19		
偶発子宮頸癌	MS-19		
放射線療法	MS-19		
放射線治療計画	MS-20		
正常組織に関する配慮	MS-21		

概要

2019 年に米国において新たに子宮頸部の癌腫（すなわち子宮頸癌）と診断される症例数は 13,170 例と推定され、そのうち 4250 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らない。2012 年の全世界における子宮頸癌の年間発生数は 528,000 例、年間死亡数は 266,000 例であった⁶。世界的に見ると女性では 4 番目に多い癌種であるが^{7,8}、そのうち発展途上国での発生例が 85%を占めており、そこでは女性における主な癌死因の 1 つとなっている^{6,9}。

子宮頸癌の発生過程で最も重要な役割を果たす因子は、ヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染である^{10,11}。子宮頸癌の発生率と HPV 感染率との間には関連性が認められる。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⁷。一方で、HPV に対する予防接種によってワクチンの対象とされている型の 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¹²⁻¹⁶。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、経口避妊薬の使用、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、特定の自己免疫疾患、慢性の免疫抑制などがある^{17,18}。現喫煙者には禁煙を助言し、元喫煙者は禁煙を継続すべきである（[NCCN 禁煙ガイドライン](#)および<http://smokefree.gov/>を参照）。

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存在するものの、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^{2,3,19,20}。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²¹⁻²⁴。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^{23,25}。

本 NCCN 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。

文献検索の基準とガイドライン更新の方法

NCCN 子宮頸癌ガイドライン®の本版の更新に先立ち、「cervical cancer」または「cervical carcinoma」または「carcinoma of the cervix」を検索語とし、2017 年から 2018 年までに発表された子宮頸癌に関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、ガイドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究とした。

PubMed での検索により 170 件の報告が特定され、それぞれの潜在的関連性を検討した。本版の考察の節には、これら PubMed 上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した

追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）から収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低レベルのエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、www.NCCN.orgで閲覧することができる。

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る。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。

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ありながら、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（パパニコロウ塗抹検査）と子宮頸部生検だけで正確な診断が可能である。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^{5,24}。College of American Pathologists

（CAP）の子宮頸癌用のプロトコルが有用な指針となる（<https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-female-reproductive-uterine-cervix-18protocol-4100.pdf>）。この CAP プロトコルは 2018 年 8 月に改訂され、AJCC 分類（すなわち AJCC Cancer Staging Manual、第 8 版）の最近の更新を反映した内容になっている。

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（血小板数を含む）、肝および腎機能検査などによる精査を施行する。推奨され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）などがある^{26,27}。病期別および計画する治療アプローチ別に見た詳細な画像検査の推奨については、NCCN 子宮頸癌ガイドラインの「[画像検査の原則](#)」を参照のこと。禁煙およびカウンセリングと HIV 検査（特に若年患者の場合）が推奨される。膀胱鏡検査と直腸鏡検査については、膀胱または直腸進展が疑われる場合（すなわち IB3 期以上）に限って推奨される。妊孕性温存の選択肢を考慮すべきである。

病期分類および手術の原則

臨床病期診断

当委員会は、2018 年改訂版 FIGO 分類に従ってガイドラインを更新した²⁸。I 期における病変の大きさおよび微小浸潤の定義が変更された。IA 期については、外側への進展範囲が病期診断に影響を与えることがなくなった。IB 期が 3 つのサブグループ、すなわち最大径 5mm 以上 2cm 未満の浸潤癌と定義される IB1 期、腫瘍径 2~4cm と定義される IB2 期、腫瘍径 4cm 以上と定義される IB3 期に分類された。リンパ節転移の考慮についても変更が加えられ、画像検査（r）および病理学的検査（p）での所見を後腹膜リンパ節転移の評価に用いることができ、IIIC 期では必須とされている。リンパ節転移は IIIC 期として指定されるようになり、さらに骨盤リンパ節転移のみの IIIC1 期と傍大動脈リンパ節転移がある IIIC2 期に細分化された。重要な点として、FIGO 分類では脈管侵襲が考慮されていないという事実がある。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、脈管侵襲が広範に認められる IA1 期症例では IB1 期のガイドラインに従って治療を行っていくべきと考えている²⁸。

アルゴリズムでは 2018 年版 FIGO 分類に従って病期診断と病期別の治療に関する推奨が変更されたが、本セクション内で引用されたデータの多くは、過去の 2009 年版 FIGO 分類を採用したものである^{29,30}。

外科的病期診断

病理学的評価

外科的病期診断および治療法決定の指針として、外科病理学的因子を用いることができる。手術標本の病理学的評価で得られる所見は、入念に記録すべきである。原発巣の評価における重要な要素として、腫瘍部位、原発腫瘍の体積（多方向で）、組織型および組織学的分化度、間質浸潤、切除断端の状態、脈管侵襲の有無などがある。切除した場合は、遊離腫瘍細胞、微小転移巣および肉眼的転移があるリンパ節の数を記録すべきである。センチネルリンパ節（SLN）マッピングを行う場合は、小さな転移巣を検出するために SLN に対して ultrastaging を行うべきであるが、SLN 以外のリンパ節には ultrastaging は不要である。その他の重要な因子としては、子宮傍結合織、腔円蓋、卵管、卵巣、腹膜、大網などの組織/臓器浸潤がある。

「Sedlis Criteria」は、術後補助療法での治療決定の指針として用いられる中程度の危険因子であり、1) 1/3 を超える間質浸潤、2) 脈管侵襲、3) 4cm を超える原発腫瘍が含まれる³¹。しかしながら、Sedlis Criteria 以外にも再発の重要な危険因子が存在する可能性がある。考慮すべき他の危険因子としては、腫瘍の組織型（例えば、腺癌成分）^{32,33} や断端辺縁部または断端陽性などがある^{34,35}。

最近の知見から、内頸部腺癌のリンパ節転移に対する予測因子は扁平上皮癌とは異なることが示唆されている。後ろ向き研究によるデータからは、頸部間質浸潤のパターンおよび脈管侵襲の有無（原発腫瘍の大きさではない）でリンパ節転移のリスクを予測できることが示唆されている。腺癌に対しては、間質浸潤のパターンを組み込んだ代替の分類法が提唱

されている³⁶⁻³⁸。それらの分類法については、臨床で使用するための妥当性検証がまだなされていない。

保存的/妊孕性温存療法

疾患のリスクと出産前および周産期の問題について十分なカウンセリングを行った高度に選択された症例では、妊孕性温存療法を考慮することができる³⁹。生殖内分泌学の不妊治療専門医へのコンサルテーションが勧められる。

微小浸潤例（FIGO 分類では脈管侵襲を認めない IA1 期）はリンパ行性転移の発生率が極めて低く⁴⁰⁻⁴³、脈管侵襲の所見を認めない患者では、円錐切除術による保存的治療が選択肢の 1 つとなる（カテゴリー 2A）。脈管侵襲の所見を認める IA1 期の患者では、円錐切除術（断端陰性）と SLN マッピングアルゴリズムまたは骨盤リンパ節郭清の併用が妥当な保存的アプローチの 1 つである。

円錐切除術の目標は、子宮頸腔部と子宮頸管を一塊（en bloc）切除することである。円錐の形状は病変の大きさ、種類、位置に合わせて個別化することができる（すなわち、浸潤腺癌が疑われる症例では細長い円錐とする）。当委員会はメスによる円錐切除を望ましい円錐切除術のアプローチとして推奨している。しかしながら、十分な切除縁と適切な方向を確保でき、かつ断片化しておらず電気外科的アーチファクトもない標本が得られる場合には、LEEP（loop electrosurgical excision procedure）も許容される⁴⁴⁻⁴⁹。臨床的に適応がある場合は、頸管内搔爬を追加すべきである。

IA2 期および IB1 期患者（特に腫瘍径が 2cm 未満の患者）の一部は、温存性の高い手術に適格となる可能性がある^{50,51}。病変の直径が 2cm 以下の IA2 期、IB1 期および一部の IB2 期子宮頸癌患者に対しては、広汎子宮頸部摘出術が妥当な妊孕性温存治療の選択肢となりうる⁵²⁻⁵⁴。広汎子宮頸部摘出術では、子宮頸部、腔断端、支持靱帯を切除する一方、子宮体部および子宮底はそのまま温存する⁵⁵。この術式と同時に行う腹腔鏡下

骨盤リンパ節郭清は、単独または SLN マッピングとの併用で施行することができる（下記の「リンパ節マッピングおよびリンパ節郭清」を参照）。その進行性の高さから、小細胞型の神経内分泌腫瘍に対する広汎子宮頸部摘出術は適切でないと考えられる⁵⁶。診断の難しさと潜在的な進行性の強さから、子宮頸部胃型腺癌や悪性腺腫（最小偏倚腺癌）の治療においても子宮頸部摘出術は不適切である⁵⁷。

腔式広汎子宮頸部摘出術（VRT）は、病変の直径が 2cm 以下の慎重に選択された症例に対して用いることができる⁵⁸⁻⁶⁰。腹式広汎子宮頸部摘出術（ART）は、腔式アプローチよりも子宮傍結合織を広く切除することができ^{52,60}、IB1 期病変に対して広く用いられている。複数の症例集積研究で広汎子宮頸部摘出術の腔式アプローチと腹式アプローチの安全性と成績が評価されており^{58,61-63}、VRT⁶⁴ および ART⁶⁵ に関する系統的レビューも行われている。また少数の研究にて、直径 2~4cm の腫瘍のみを対象としてこのアプローチが評価されており、安全性を示す腫瘍学的成績が報告されているが、予想された通り、この患者集団においては、妊孕性の低下につながりうる術後補助療法が必要になることが多い⁶⁶⁻⁶⁸。

広汎子宮頸部摘出術を受けた患者における妊娠状況を調査した研究では、様々な妊娠成功率が報告されている。VRT を受けた子宮頸癌患者 125 例を対象とした症例集積研究では、58 例で 106 件の妊娠が報告された⁵⁹。ART を受けた 413 例を対象とした系統的レビューでは、113 例が妊娠を試み、67 例（59%）が妊娠に成功した⁶²。しかしながら、広汎子宮頸部摘出術を受けた症例では流産および早産率が高かった^{59,69-71}。

妊孕性非温存アプローチ

Querleu and Morrow による外科的分類システム^{72,73}では、広汎子宮全摘出術における切除および神経温存の程度が三次元的に記載されており、以前用いられていた Piver-Rutledge 分類を更新した内容となっている⁷⁴。

子宮全摘出術のアプローチとしては、単純/筋膜外子宮全摘出術（A 型）、準広汎子宮全摘出術（B 型）、広汎子宮全摘出術（C 型）がある^{75,76}。

IA1 期症例には、円錐切除術、単純/筋膜外子宮全摘出術および準広汎子宮全摘出術が選択肢となる。FIGO 分類で IA2、IB1、IB2 および IIA1 期の子宮頸癌症例に対しては、広汎子宮全摘出術＋両側骨盤リンパ節郭清（単独または SLN マッピングとの併用）が望ましい治療アプローチである。広汎子宮全摘出術は、基靱帯および仙骨子宮靱帯の各面、腔上部、骨盤リンパ節、ときに傍大動脈リンパ節も含む子宮頸部傍結合織の切除縁がより広くなることから、単純子宮全摘出術より望ましい。米国では、FIGO 分類で IB3 期病変を有する患者の一部と FIGO 分類で IIA2 期以上の子宮頸癌症例の大多数に対しては、根治的手術よりも根治的化学放射線療法を優先するのが一般的である。米国以外では、FIGO 分類の IB3~IIB 期症例の一部に対して、広汎子宮全摘出術または術前補助化学療法＋広汎子宮全摘出術による治療が行われている。

骨盤中央部に限局している（すなわち遠隔転移がない）子宮頸癌の再発例または治療抵抗例では、骨盤除臓術が根治を望める外科的選択肢となりうる^{77,78}。骨盤除臓術については、Chi ら⁷⁵ および Gynecologic Oncology Group (GOG) Surgical Manual⁷⁶が様々なアプローチを考察している。

リンパ節マッピングおよびリンパ節郭清

センチネルリンパ節マッピング

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 SLN 生検が有用となる可能性が示唆されている^{79,80}。

前向き研究の結果から、一般に早期子宮頸癌患者における SLN 検出の実施可能性が支持されており、早期症例のうちかなりの割合で広範な骨盤リンパ節郭清を安全に回避できる可能性が示唆されている⁷⁹⁻⁹⁰。

SLN マッピングの研究で得られた統合データを用いたメタアナリシスでは、SLN 検出率 89～92%、感度 89～90%という結果であった^{91,92}。検出に重要と判定された因子は、腹腔鏡手術、青色色素と放射性コロイドの 2 つのトレーサーを用いるアプローチ、免疫組織化学染色を用いる病理学的評価などであった。しかしながら、最近のメタアナリシスによると、インドシアニングリーン（ICG）をトレーサーとする方法でも、青色色素とテクネチウム 99m の 2 つを用いる標準的なアプローチと同程度の全検出率および両側検出率が得られるようである⁹³。ランダム化第 III 相試験である FILM 試験により、ICG トレーサーは青色色素よりも多くの SLN（全体および両側）を同定できることが実証された。⁹⁴

研究データからは、このアプローチの感度が限られており、術中評価（すなわち凍結切片検査または捺印細胞診）では SLN の微小転移巣や孤立性腫瘍細胞が見逃される可能性があることも浮き彫りにされている^{82,86,88}。このアプローチの感度は、腫瘍の直径が 2cm 以下の症例で比較的良好となるようである^{79,81,83,95}。検出された SLN の ultrastaging によって微小転移巣の検出率が向上することが示されている^{84,85}。

縦断研究である SENTICOL 研究により、異常なリンパ流出パターンの発見における SLN マッピングの有用性が実証された^{83,96}。さらに、リンパシンチグラフィと術中 SLN マッピングの診断一致度が低いことも明らかになった⁹⁶。この研究ではさらに、両側の SLN の検出と生検により、片側の SLN 生検と比べて、より信頼性の高いセンチネルリンパ節転移の評価が可能となり、偽陰性が減ることを明らかにした⁸⁰。研究の多くでは、SLN マッピングのアルゴリズムに概略を示したように、骨盤の片側にセンチネルリンパ節が検出されない場合にも同側のリンパ節郭清を施行することが支持されている^{79,80,97}。

これらのデータを総合した結果、当委員会は SLN マッピングのアルゴリズムを考慮することを推奨するとともに、検出とマッピングで最も正確な結果が得られる対象は直径 2cm 未満の腫瘍であることを強調している。SLN マッピングのアルゴリズムを遵守することが重要であり、マッピングが失敗に終わった場合には全例で同側のリンパ節郭清を施行し、SLN

マッピングの結果に関係なく、疑わしいリンパ節や肉眼的な腫大がみられるリンパ節はすべて切除すべきである⁷⁹。

傍大動脈リンパ節の評価

IB～IIB 期の子宮頸癌症例におけるリンパ節転移の発生率と分布を検討した研究では、傍大動脈リンパ節転移に骨盤リンパ節転移の存在、比較的大きな原発腫瘍（>2cm）および総腸骨リンパ節への転移と密接な関係があることが示唆されている^{98,99}。

GOG による試験（GOG 85、GOG 120、GOG 165）に参加した計 555 例の転帰データの解析から、傍大動脈リンパ節転移が外科的に除外された患者は、放射線学的に傍大動脈リンパ節転移と判定された患者より予後が良好であることが明らかとなった¹⁰⁰。ある研究では、傍大動脈リンパ節転移を来した患者において放射線療法の照射野を傍大動脈領域まで拡大することの有効性が検討され、特に体積の小さいリンパ節転移がある患者で治療上の有益性が高くなることが示された¹⁰¹。現在、傍大動脈リンパ節転移の病期診断および治療について外科的な手法と放射線学的な手法を比較するランダム化比較試験が進行中である¹⁰²。

当委員会は、IB1 期以上の患者に対して傍大動脈リンパ節郭清を推奨している。

低侵襲の外科的アプローチ

広汎子宮全摘出術の標準かつ従来のアプローチは開腹手術である。

本ガイドラインでは、広汎子宮全摘出術が開腹手術と腹腔鏡下の低侵襲手術（MIS）のいずれのアプローチでも施行でき、腹腔鏡下のアプローチとしては従来法とロボット支援下手術があることを過去に繰り返し述べてきた。過去の後ろ向きレビューおよび前向き観察研究のデータから、従来の腹腔鏡下広汎子宮全摘出術後の腫瘍学的な成績は 3～6 年間の追跡

終了時点で開腹手術と同等であったことが実証されている¹⁰³⁻¹⁰⁶。同様に、多施設データの後ろ向きレビューおよびマッチングを行ったコホート研究でも、開腹下の腹式広汎子宮全摘出術とロボット支援下広汎子宮全摘出術の腫瘍学的成績（再発率および生存率）は3～5年間の追跡終了時点で同等であったことが示されている¹⁰⁶⁻¹⁰⁹。さらに、26の研究で得られたデータを用いて最近実施された系統的レビューとメタアナリシスでは、広汎子宮全摘出術における腹腔鏡下とロボット支援下の両アプローチがそれぞれ同等の術中成績および術後短期成績をもたらすことが明らかにされた¹¹⁰。

しかしながら、最近のいくつかの重要な報告によって、開腹アプローチとMISアプローチの間で想定されていた治療上の同等性に対して疑問が呈されている。低侵襲の広汎子宮全摘出術は開腹下の腹式広汎子宮全摘出術と比較してDFS率およびOS率が低下することが、最近発表された前向きランダム化試験によって確認された¹¹¹。この第III相試験であるLACC試験（NCT00614211）は、腹式広汎子宮全摘出術（TARH）と腹腔鏡下/ロボット支援下広汎子宮全摘出術のいずれかを受けた早期子宮頸癌患者において成績データを明確に比較できるように設計されていた。試験終了時点で、319例がMIS（84%が腹腔鏡下、16%がロボット支援下）を、312例がTARHを受けていた。両手術群とも92%の被験者がIB1例であった。MIS群に開腹手術との比較で無病生存率の低下（3年DFS率＝91.2%対97.1%；HR＝3.74；95%CI＝1.63～8.58）および全生存率の低下が認められた（3年OS率＝93.8%対99.0%；HR＝6.00；95%CI＝1.77～20.30）¹¹¹。MISは標準治療の開腹手術との比較で、あらかじめ設定された非劣性の基準を満たさなかった（ $P=0.88$ ）。

最近報告された別の2つの疫学研究でも、IA2～IB1期子宮頸癌症例において低侵襲の広汎子宮全摘出術に開腹手術との比較でOS短縮との関連が認められた^{112,113}。Melamedらは、開腹手術（ $n=1236$ ）またはMIS（ $n=1225$ ）を受けたIA2期またはIB1期子宮頸癌症例を比較したSEERベースのコホート研究に関して報告した¹¹²。MISを受けた患者では、開

腹手術を受けた患者と比較して4年死亡率が高かった（9.1%対5.3%； $P=0.002$ ）。相対生存率は、MISの手技が採用される以前は安定していたが（2000～2006年）、採用後の期間では有意な低下が認められた。Margulらは2010～2013年のNational Cancer Databaseのデータを検討し、広汎子宮全摘出術を受けたIB1期子宮頸癌症例において開腹手術とMISアプローチの成績を比較した¹¹⁴。MISに手術合併症の発生率低下および費用低減との関連が認められたが、腫瘍の大きさが2cm以上でMISを受けた症例では、開腹下の腹式広汎子宮全摘出術を受けた症例と比較して5年生存率が低かった（81.3%対90.8%； $P<0.001$ ）¹¹⁴。

これら最新の知見は、MISと開腹手術の治療上の同等性とともにMISに関連した入院期間の短縮と回復の迅速化という潜在的な長所を示唆していた、過去の症例集積研究の結果と矛盾している^{106,107,109,110,115-118}。

MISの手技は開腹手術と比較して腫瘍学的転帰および生存期間が不良であるという最近発表された知見を考慮すれば、それぞれの外科的アプローチの腫瘍学的なリスクと潜在的な短期的ベネフィットについて、患者のカウンセリングを入念に行うべきである。

初回治療

注：病期別の推奨は、Bhatlaらによる2018年改訂版のFIGO分類に基づいている²⁸。しかし、本セクション内で引用されている試験データは、主に以前の2009年版FIGO分類を採用したものである^{29,30}。

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、IB2期、IIA1期の一部などの早期症例、妊孕性温存希望例、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¹¹⁹。当委員会では、5つのランダム化臨床試験の結果に基づき、IB3～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一般に第一選択の治療法であるという見解で合意している^{120,121}。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、一般的には扁平上皮癌と同様の方法で行われている¹²²⁻¹²⁴。

閉経前女性に骨盤照射や化学放射線療法を施行すれば、必ず卵巣機能不全を招くことになる¹²⁵。そのため 45 歳未満の扁平上皮癌患者に骨盤照射を施行する場合には、本来のホルモン機能の温存を目的として、症例を選択した上で卵巣移動術を考慮することができる^{126,127}。

治療に関する推奨を支持する重要な第 III 相臨床試験

イタリアのランダム化試験において、臨床病期が早期（IB～IIA 期）の患者を対象とした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¹²⁸。子宮傍結合組織浸潤あり、浸潤のない頸部間質が 3cm 未満、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（一部が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の方が合併症の発生率が高かった。

ランダム化臨床試験の結果に基づくと、IB3 期、II 期、III 期、IVA 期症例に対する第一選択の治療法は、プラチナ製剤を含む化学療法（シスプラチン単剤〔望ましい〕またはシスプラチン/フルオロウラシル）による同時化学放射線療法である¹²⁹⁻¹³⁴。これらの試験では、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死亡リスクを 30～50%低減できることが示された。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、シスプラチンを含む同時化学放射線療法が果たす役割は、これら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¹³⁴。これらの試験のうち 3 件で実施された長期追跡では、シスプラチンを含む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＋ヒドロキシカルバミドの場合と比べて無増悪生存期間（PFS）および全生存率が改善されることが確認された¹³⁵⁻¹³⁷。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 ; $P < 0.001$ ）¹³⁸。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¹³⁹。

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^{138,140,141}。その毒性の低さから、シスプラチン単剤による同時化学放射線療法の方がシスプラチン/フルオロウラシルによる化学放射線療法よりも望ましい場合がある^{121,142}。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（シスプラチンに耐えられない場合に望ましい）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となる^{138,143-148}。本ガイドラインには、シスプラチンに耐えられない患者に対する望ましい放射線増感剤としてカルボプラチンが追加されている。

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¹²¹。

「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、当委員会は臨床試験（例えば、OUTBACK [ANZGOG-0902/GOG 274]、NCT01414608）および RTOG 724 [NCT00980954]）での施行に限定すべきであると考えている¹⁴⁹。

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 分類に従って階層化した治療計画を示す。IA 期および IB1 期の一部の症例と IB2 期の特定の症例では妊孕性温存用のアルゴリズムを適用してもよい。小細胞神経内分泌腫瘍、胃型腺癌または悪性腺腫（最小偏倚腺癌）の患者には、そのリスクの高さとデータの乏しさから、一般に妊孕性温存手術は推奨されない。

IA1 期症例

IA1 期症例に対する推奨選択肢は、円錐切除診の結果に加えて、1) 患者が妊孕性の温存を希望するかどうか、2) 医学的に手術可能かどうか、ならびに 3) 脈管侵襲があるかどうかによって異なってくる。リンパ節郭清の範囲は、骨盤リンパ節転移および脈管侵襲の有無と腫瘍の大きさに依存する。SLN マッピングを考慮することができる。

妊孕性温存

妊孕性の温存を希望する症例には、円錐切除診単独または円錐切除術＋骨盤リンパ節郭清が推奨される^{90,150,151}。

円錐切除診の目標は、浸潤癌および高度扁平上皮内病変（HSIL）について陰性の断端を得ることである。円錐切除診で断端陰性となり脈管侵襲の所見を認めない患者では、妊孕性の温存を希望する場合、経過観察が選択可能となる。円錐切除診で断端陽性となった症例では、（IA2/IB 期病変を除外するために）浸潤深度をより正確に評価するための円錐切除診の再施行や、広汎子宮頸部摘出術などが選択肢となる。円錐切除術後に断端陽性と判定された症例を対象とした研究では、残存病変の予測因子として、頸管内搔爬陽性、頸管断端と頸管内搔爬所見の組合せ、病変体積などが挙げられた^{34,152,153}。

脈管侵襲を伴う IA1 期症例には、円錐切除術（断端陰性）＋腹腔鏡下骨盤 SLN マッピング/リンパ節郭清が妥当な治療戦略となる。さらに、この状況では広汎子宮頸部摘出術＋SLN マッピング/骨盤リンパ節郭清による治療も可能である^{63,154-157}。

早期癌に対して広汎子宮頸部摘出術と円錐切除診のいずれかを受けたことのある症例で、HPV の慢性持続感染がある場合、Pap 検査で異常所見が続いている場合、または子宮摘出を希望する場合には、出産を終えしだい子宮全摘出術を考慮することができる。

早期の扁平上皮癌と診断されて卵巢温存（すなわち子宮全摘出術のみ）を選択した閉経前の若年患者（45 歳未満）では、卵巢転移率は低いと報告されている^{158,159}。

妊孕性非温存

妊孕性の温存を希望しない医学的かつ技術的に手術可能な IA1 期症例には、脈管侵襲がなく、かつ円錐切除診で断端陰性または異形成について断端陽性のいずれかの場合は、一般に筋膜外（単純）子宮全摘出術が推奨される。癌について断端陽性の症例には、準広汎子宮全摘出術＋SLN マッピング/骨盤リンパ節郭清が推奨される（リンパ節郭清はカテゴリー 2B）。SLN マッピングを考慮することができる。また、浸潤深度をより良好に評価するため、円錐切除診の再施行も考慮することができる。脈管侵襲がみられる場合は、準広汎子宮全摘出術＋SLN マッピング/骨盤リンパ節郭清が推奨される。円錐切除診で断端陰性となった症例では、医学的な理由で手術不能または患者が手術を拒否する場合には経過観察が推奨される。

IA2 期症例

IA2 期症例に対する推奨は、患者が妊孕性温存を希望するか否かと、病変が医学的に手術可能か否かに依存する。

妊孕性温存

妊孕性の温存を希望する症例には、広汎子宮頸部摘出術＋骨盤リンパ節郭清が推奨される。SLN マッピングも考慮することができる。円錐切除診で断端陰性となり、骨盤リンパ節郭清でも陰性となった症例では、経過観察も選択肢の 1 つとなる。

妊孕性非温存

妊孕性の温存を希望しない医学的に手術可能な症例に推奨される治療法としては、手術や放射線療法などがある。推奨される外科的選択肢は、広汎子宮全摘出術＋両側骨盤リンパ節郭清である。SLN マッピングも考慮することができる。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。IA2 期症例に対する比較的根治性の低い外科的アプローチが進行中の研究で検討されている^{153,160}。

医学的に手術不能であるか手術を拒否する症例では、骨盤に対する外照射療法（EBRT）＋小線源治療（従来から A 点総線量 70～80Gy）が治療選択肢の 1 つとなる¹⁶¹。この線量は、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、線量の分割および標的体積の大きさに基づいて、もしくは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。

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。妊孕性温存手術は IB1 期または一部の IB2 期症例にのみ推奨される（次節を参照）。これらの症例では、骨盤外病変の除外を目的として、治療法の決定前に PET/CT を施行してもよい。Gynecologic Oncology Group（GOG）の見解では、外科的病期診断は進行した子宮頸癌症例を対象とした選択肢とされている。IB3 期および IIA2 期症例の腫瘍評価には放射線学的な画像検査が推奨される（NCCN 子宮頸癌ガイドラインの「[画像検査の原則](#)」を参照）。

IB1 期：妊孕性温存

IB1 期および一部の IB2 期患者が妊孕性の温存を希望する場合には、広汎子宮頸部摘出術＋骨盤リンパ節郭清±傍大動脈リンパ節郭清が選択肢の 1 つとなるが、一般的には腫瘍径が 2cm 以下の場合のみが対象となる〔NCCN 子宮頸癌ガイドライン〕^{52,154-157,162}。SLN マッピングも考慮することができる。腫瘍径が 2～4cm の場合は、多くの患者で病理学的な危険因子（Sedlis criteria、リンパ節転移陽性など）により術後補助療法が必要と判断されることから、この状況での妊孕性温存アプローチの選択には慎重を期す必要がある。一方で、腔式子宮頸部摘出術に 2cm のカットオフ値を採用できると示唆する外科医もいれば、腹式子宮頸部摘出術に 4cm のカットオフ値を採用する外科医もいる¹⁶³。ある研究では、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たが、4 年後時点での腫瘍学的な成績は同程度であった⁵²。小細胞型神経内分泌腫瘍、胃型腺癌および悪性腺腫の IB1 期または IB2 期症例は、妊孕性温存手術の候補として適切ではないと考えられる。

IB 期および IIA 期：妊孕性非温存

IB1 期、IB2 期および IIA1 期症例における初回手術は、広汎子宮全摘出術＋両側骨盤リンパ節郭清（カテゴリー 1）±傍大動脈リンパ節郭清で構成される（傍大動脈リンパ節郭清はカテゴリー 2B）^{128,164}。IB1 期、IB2 期および IIA1 期症例には SLN マッピングも考慮することができる。当委員会では、複数のランダム化試験の結果に基づき^{128-130,132,133}、IB1 期、IB2 期または IIA1 期の症例には手術が最適な選択肢であるのに対し、IB3 期または IIA2 期の症例には同時化学放射線療法が最適な選択肢であると考えている。そのため、IB1 期、IB2 期または IIA1 期症例では初回手術の選択肢をカテゴリー 1 の推奨としているのに対し、IB3 期または IIA2 期症例では一次化学放射線療法をカテゴリー 1 の推奨としている。腫瘍が比較的大きく、骨盤リンパ節転移が判明または疑われる症例では、傍大動脈リ

ンパ節郭清を施行してもよい。当委員会には、まず骨盤リンパ節郭清を行い、そこで陰性となれば、続いて広汎子宮全摘出術を施行すべきであるとする委員もいる。リンパ節転移が陽性となった場合に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を施行すべきである。IB1 期、IB2 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±プラチナ製剤を含む化学療法も考慮される。放射線増感を目的とする望ましいレジメンとしては、シスプラチンや、シスプラチンに耐えられない患者用のカルボプラチンなどがある。その他の推奨レジメンとしては、シスプラチン/フルオロウラシルなどがある。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、IB2 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 IB3 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。当委員会は、根治的 EBRT＋プラチナ製剤を含む同時化学療法＋小線源治療（従来から A 点総線量 75～80Gy）を推奨する。ここでも、正常組織の耐容能、線量の分割および標的体積の大きさに基づいて治療計画を修正すべきである。一次化学放射線療法の推奨はカテゴリ－1 である^{129,130}。

IB3 期または IIA2 期症例について一次化学放射線療法に続く補助療法としての子宮全摘出術（カテゴリ－3）（completion surgery としても知られる）を推奨するか否かについては、当委員会に大きな見解の不一致がみられた¹²⁹。放射線療法に続く補助療法としての子宮全摘出術については、骨盤内制御率を改善することが示されているが、全生存率の改善は示されておらず、合併症発生率の増加との関連が指摘されている¹⁶⁵。最近の Cochrane review では、局所進行子宮頸癌患者において手術以外の

標準治療への子宮全摘出術の追加が有益であったかどうか検討され、手術に伴う生存期間延長効果を実証するにはデータが十分でないことが明らかにされた¹⁶⁶。合併症の発生率は completion surgery 施行群の方が高かったが、これは腹腔鏡手術で低減できる可能性がある¹⁶⁷⁻¹⁷⁰。ルーチンの子宮全摘出術（completion hysterectomy）は一般的には施行されないが、このアプローチは、病変の進展範囲または子宮の解剖学的状態のために小線源治療では病変を十分にカバーできない患者で考慮してもよい。

進行例

従来、本カテゴリーは 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 IB3 期および IIA2 期症例も本カテゴリーに含めている。一次化学放射線療法を受ける進行例では、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（特にリンパ節転移または骨盤外進展の評価）には画像検査（PET/CT を含む）が推奨される（NCCN 子宮頸癌ガイドラインの「**画像検査の原則**」を参照）。MRI は局所病変の進展範囲の特定と放射線治療計画の支援に有用である。しかしながら、疑わしい画像所見が得られた場合は、子宮外病変の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（腹膜外または腹腔鏡下リンパ節郭清術）も選択肢の 1 つとなる（カテゴリ－2B）¹⁷¹。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¹⁷²。

リンパ節転移が陰性の症例と外科的病期診断で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、骨盤照射とプラチナ製剤を含む化学療法の同時併用治療＋小線源治療（カテゴリ－1）を施行する^{120,121,130,132-134,173}。同時化学療法で現在容認されるプラチナ製剤を含むレジメンとしては、放射線療法の施行中にシスプラチン（望ましい）またはカルボプラチン（シスプラチンに耐えられない場合に望ましい）を週 1 回単剤で投与するものと、3～4 週毎にシスプラチン/フルオロウラシルを投与するものがある。第 III 相国際共同ランダム化試験において、シスプラチン/

ゲムシタビンと EBRT の同時併用治療に続いて放射線療法後にシスプラチン/ゲムシタビンを 2 サイクル追加したことで、標準レジメンによるシスプラチン+骨盤照射の同時併用治療と比べて PFS および全生存率の改善が得られことが報告された¹⁷⁴。しかしながら、統計学的な試験デザインが変更されたことと、より優れていると報告されたシスプラチン/ゲムシタビンと EBRT の同時併用レジメンに毒性による未解決の問題があるため、この試験については議論がある¹⁷⁴⁻¹⁷⁷。しかしながら、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、転移巣を検索するための画像検査が推奨される。拡大照射野での EBRT、プラチナ製剤を含む同時化学療法、および小線源治療が推奨される。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±個別化した EBRT により治療を行っていく¹⁷⁸。

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、プラチナ製剤を含む化学療法が施行されることが多い（本考察の「転移例に対する治療」を参照）。このような状況では、骨盤内病変と他の症状を制御するために、個別化 EBRT を考慮することができる¹⁷⁸。

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、IB 期または IIA1 期の症例において、リンパ節転移陰性かつ断端陰性かつ子宮傍結合織浸潤陰性で子宮頸部に危険因子が認められない場合は、経過観察が適切となる（Sedlis Criteria）。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。

IA2 期、IB 期または IIA1 期であって、術後の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、プラチナ製

剤を含む化学療法（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^{31,179-182}。放射線増感を目的とする推奨レジメンとしては、シスプラチン（望ましい）、カルボプラチン（シスプラチンが耐えられない場合に望ましい）、シスプラチン/フルオロウラシルなどがある。

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（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³¹。この試験では、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（一般に Sedlis Criteria と呼ばれる）を 2 つ以上有する患者は「中リスク」症例とみなされ、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、術後補助放射線療法施行群の 88% に対して、術後補助療法非施行群では 79% という結果であった。長期（12 年間）追跡後の解析では、術後補助療法としての骨盤照射による PFS の延長が確認され、全生存期間の延長について明確な傾向が認められた（ $P=0.07$ ）¹⁷⁹。このような中リスク症例におけるシスプラチン+放射線療法の同時併用治療の役割については、現在も第 III 相国際共同ランダム化試験（GOG 263、NCT01101451）において評価が進められている。

再発の重要な危険因子は「Sedlis Criteria」（すなわち、間質浸潤、脈管侵襲、原発腫瘍の大きさ）に限定する必要はない。考慮すべき他の危険因子としては、腫瘍の組織型（例えば、腺癌成分）^{32,33} や断端辺縁部または断端陽性^{34,35} などがある。

骨盤リンパ節転移、断端陽性、子宮傍結合織浸潤という条件を 1 つでも満たす症例では、術後骨盤照射+プラチナ製剤を含む化学療法の同時併用（カテゴリー1）¹³¹±腔内小線源治療が推奨され、これらの患者は「高リスク」症例とみなされる。腔内小線源治療は、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。広汎子宮全摘出術と骨盤リン

パ節郭清を受けた高リスクの早期症例（骨盤リンパ節転移、子宮傍結合組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による術後補助療法を施行することで全生存率が有意に改善される¹³¹。Intergroup Trial 0107/GOG 109 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組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フルオロウラシルを骨盤照射と同時に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¹³¹。最近の研究により、National Cancer Database の集団ベースコホート（n=3053）の GOG 109 から得られた上記の知見が再評価され、術後補助化学放射線療法の生存期間延長効果が確認されたが、その効果はリンパ節転移のある患者で最も得られる可能性が高いことが示唆されている¹⁸³。

初回手術の結果によっては、遠隔転移の有無を判断するために画像検査が推奨される場合がある。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を施行する。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 EBRT（骨盤および傍大動脈リンパ節を含む）＋プラチナ製剤を含む化学療法の同時併用±小線源治療となる。放射線増感を目的とする推奨レジメンとしては、シスプラチン（望ましい）、カルボプラチン（シスプラチンが耐えられない場合に望ましい）、シスプラチン/フルオロウラシルなどがある。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±個別化 EBRT である¹⁷⁸。

術前補助化学療法に続いて手術を施行する治療法については、放射線療法が施行できない症例で用いられてきたが、早期の子宮頸癌患者¹⁸⁴⁻¹⁸⁶または局所進行子宮頸癌患者^{187,188}において手術単独と比べて生存率を改善することを示唆したデータは得られてない。IB1～IIA 期の子宮頸癌患者に関するデータのメタアナリシスでは、術前補助化学療法について、腫瘍の大きさと転移巣を減らす効果により術後補助放射線療法の必要性を減らす可能性が認められたものの、全生存期間の延長は示唆されなかつ

た¹⁸⁸。しかしながら、2 つ目のメタアナリシスのデータでは、術前補助化学療法に対する反応が PFS および全生存期間の強力な予後因子であることが示唆された^{189,190}。臨床試験以外の状況では、当委員会は術前補助化学療法を推奨していない。

サーベイランス

当委員会は、治療後サーベイランスについての Society of Gynecologic Oncology の新しい推奨に同意する¹⁹¹。そこで推奨されているサーベイランスは、患者の再発リスクと個人的な希望に基づく内容となっている。病歴聴取および身体診察については、最初の 2 年間は 3～6 カ月毎、その後の 3～5 年間は 6～12 カ月毎、その後は 1 年毎に施行するように推奨されている。高リスク患者には、低リスク患者（例えば、最初の 2 年間は 6 カ月毎）よりも短い間隔で評価を行ってもよい（例えば、3 カ月毎）。

適応がある場合は、下部生殖器の異形成の発見を目的として、年 1 回の子宮頸部/腔細胞診を考慮することができる（例えば、妊孕性温存手術を受けた患者）。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できないと示唆する臨床医もいる¹⁹¹⁻¹⁹³。これらの患者とスクリーニングを受ける一般集団の間に本質的にみられる相違を踏まえて、当委員会はサーベイランス時に発見された軽度扁平上皮異形成の精査を推奨しないが、この分野の専門知識をもつ医療従事者によるフォローアップを提案する。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¹⁹⁴。

I 期症例に対するフォローアップの画像検査については、身体診察での異常所見や新たな骨盤、腹部または肺症状など、認められる症状・徴候と再発/遠隔転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである。妊孕性温存治療を行った場合は、手術の 6 カ月後と以降 2～3 年間の 1 年毎に骨盤 MRI を考慮すべきである。遠隔転移が疑われる場合は、PET/CT を

考慮することができる¹⁹⁵。II期以上の患者に対しては、治療完了後3～6ヵ月以内にPET/CT（望ましい）またはCTを施行すべきであり、骨盤MRIは任意である。更なる画像検査については、認められる症状・徴候と再発/遠隔転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである。画像検査によるサーベイランスの具体的な適応および推奨については、NCCN 子宮頸癌ガイドラインの「[画像検査の原則](#)」で詳述されている^{191,196-204}。

半年毎の血算や血中尿素窒素（BUN）、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た任意の選択肢となる。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（次節を参照）²⁰⁵。

再発を示唆する症状に関する患者教育の実施が推奨される（例えば、帯下、体重減少、食欲減退、骨盤痛、股関節痛、背部痛、下肢の疼痛、遷延性の咳嗽）。健康な生活習慣、肥満、栄養、運動、性的健康、ホルモン補充療法ならびに治療による長期および晩期の潜在的影響に関する患者のカウンセリングも行うべきである。また、禁煙とその維持を推奨すべきである¹⁹¹。[NCCN Guidelines for Survivorship](#)、[NCCN 禁煙ガイドライン](#)および<http://www.cancer.org/treatment/survivorship>を参照のこと。

子宮頸癌に対して放射線療法を受けた患者は、腔狭窄や腔乾燥を来すことがあり、性の健康および腔の健康に関する重要な問題について教育を受けるべきである。定期的な腔性交や腔拡張器の使用および腔保湿剤/潤滑剤（例えば、エストロゲンクリーム）の使用について、患者に情報を提供すべきである。腔狭窄の予防または治療に腔拡張器が使用できる可能性のあることが逸話的な報告から示唆されている²⁰⁶。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。

子宮頸癌の生存者には二次癌の発生リスクがある²⁰⁷。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（例えば、結腸、直腸/肛門、膀胱）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ことが示唆されている。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^{208,209}。

再発例に対する治療

再発は、再発例に対する治療計画に進む前に生検により証明するべきである。

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は、根治的治療の適応となる可能性があり、その選択肢としては、1) 放射線療法±化学療法と2) 手術などがある^{120,210}。ある特定の状況下では、再発例における治療後の長期無病生存率は約40%と報告されている²¹¹。

放射線療法を受けたことの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には、腫瘍を標的としたEBRT±化学療法および/または小線源治療の併用による治療が選択肢となり、可能であれば外科的切除を考慮してもよい。再発例に対する化学放射線療法では、シスプラチンまたはカルボプラチン単剤かシスプラチン/フルオロウラシルを用いるのが一般的である^{212,213}。しかしながら、これらのレジメンによる初回化学放射線療法の完了後すぐに再発を来した患者では、カルボプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビンなどの別の薬剤による同時化学療法薬を考慮してもよい。

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）の可能性について評価すべきであるが、IORTはカテゴリー3である²¹⁴⁻²²¹。手術死亡率は一般に5%以下である一方、慎重に選択された症例では生存率は50%近くまで改善されている²¹⁷。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影響や精神性

の影響に対処するために、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^{216,222-224}。骨盤中央部の孤立性病変による再発で放射線療法が施行された症例では、骨盤除臓術が一般的な外科的アプローチとなるが、中央部に小病変（2cm 未満）が存在する患者であれば、慎重に症例を選択した上で広汎子宮全摘出術か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としては、EBRT±化学療法、切除術±IORT（IORT はカテゴリー3）、または化学療法（[NCCN Guidelines for Palliative Care](#)を参照）、臨床試験への参加などが挙げられる。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、全身療法、緩和療法または臨床試験への参加が検討される。

転移例に対する治療

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、局所治療を適用可能な孤立性遠隔転移を来したごく一部の症例では、1) 外科的切除±EBRT、2) 局所アブレーション療法±EBRT、3) EBRT±化学療法のいずれかによる長期生存例も報告されている。補助療法として全身化学療法を考慮することができる。例えば、少数転移（oligometastasis）に対する積極的な局所療法が有益となりうる状況として、リンパ節転移、肺転移、肝転移または骨転移が症例が挙げられる^{225,226}。局所療法に続いて、さらに術後補助化学療法を考慮することができる。上記に該当しない大半の遠隔転移例で適切となるアプローチは、臨床試験への参加、化学療法、緩和療法のいずれかとなる（[www.NCCN.org](#)の NCCN Guidelines for Palliative Care を参照）。

局所的な疼痛管理や外科的切除が適用できない大量照射部位での骨盤内再発例では、症状の緩和が困難となる。このような部位では、一般に化学療法に対する反応が不良であり、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十分に緩和することには、臨床的な困難を伴う（<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^{178,227,228}。

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、しばしば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、疼痛やその他の症状を緩和できる可能性がある。いくつかのランダム化第 III 相試験（次節を参照）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レジメンよりも望ましい^{229,230}。しかしながら、化学療法に対する反応は短期間に終わる場合も多く、生存期間の延長が得られることはまれである。

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²³¹。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^{229,230}。シスプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ（望ましいレジメン、カテゴリー1）、シスプラチン/パクリタキセル（望ましい、カテゴリー1）、シスプラチン/ノゲチカン（カテゴリー2A）などのシスプラチン含む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^{229,230,232-235}。264 例を対象としたランダム化第 III 相試験（GOG 169）では、子宮頸癌の転移例、再発例または治療抵抗例においてシスプラチン/パクリタキセルとシスプラチン単剤との比較が行われた。生存期間の中央値には改善がみられなかったものの、奏効率は 2 剤併用群の方がシスプラチン単剤群よりも高く（36%対 19%）、PFS の延長（4.8 カ月対 2.8 カ月；P

>0.001) も認められた²²⁹。また、シスプラチン/パクリタキセル群で反応が得られた患者では、生活の質の有意な改善が認められた。

さらに別のランダム化第 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 294 例を対象として、シスプラチン/ノギテカンとシスプラチン単剤との比較が行われた。その結果、ノギテカンとの併用レジメンの方がシスプラチン単剤よりも全奏効率 (27% 対 13%; $P=0.004$)、PFS (4.6 カ月 対 2.9 カ月; $P=0.014$)、生存期間中央値 (9.4 カ月 対 6.5 カ月; $P=0.017$) において優れていることが示された²³⁰。FDA (米国食品医薬品局) は、進行子宮頸癌に対するシスプラチン/ノギ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/ノギテカンより毒性が低く、投与が容易である²³⁶。

ある第 III 相試験 (GOG 204) では、計 513 例の転移例および再発進行例を対象として、シスプラチンを含む 4 つの 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/ノギテカン、シスプラチン/ゲムシタビン、シスプラチン/ビノレルビン) が比較された²³⁴。シスプラチン/ノギテカン、シスプラチン/ゲムシタビン、シスプラチン/ビノレルビンのいずれも対照群に採用されたシスプラチン/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、この試験は無益性の解析結果に基づき早期終了となった。全生存期間に有意差は認められなかったものの、奏効率、PFS、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/パクリタキセル群では、他のレジメンと比較して血小板減少症および貧血の減少が認められた (ただし同時に悪心、嘔吐、感染症、脱毛症の増加も認められた)。

最近の第 III 相ランダム化相試験 (GOG 240) では、子宮頸癌の転移例、治療抵抗例および再発例計 452 例を対象として、多剤併用化学療法レジメンへのベバシズマブの追加が検討された (シスプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブまたはノギテカン/パクリタキセル/ベバシズマブ)。この 2 つの化学療法レジメンについて得られた統合データの解析から、ベバシズマブの投与を受けた患者で全生存期間が有意に改善したことが明

らかとなった (16.8 カ月 対 13.3 カ月; $P=0.007$)²³⁵。ノギテカン/パクリタキセル (カテゴリー 2A) にシスプラチン/パクリタキセルに対する優位性は示されなかったが、シスプラチンの適応がない患者では代替りの治療法として考慮してもよい²³⁵。毒性 (例えば、高血圧、血栓塞栓症、胃腸痙) はベバシズマブの方が強かったが、患者の報告による生活の質に有意な低下は認められなかった ($P=0.27$)²³⁷。再発、治療抵抗性または転移性子宮頸癌症例に対する全身療法に関する 19 の試験から得られたデータを対象とした、2017 年に実施された系統的レビューとメタアナリシスにおいて、シスプラチン/パクリタキセルまたはノギテカン/パクリタキセルへのベバシズマブの追加は、ベバシズマブを含まない他のすべての化学療法レジメンと比較して、OS を改善する傾向が認められた²³⁸。ベバシズマブを含むこれら両レジメンは、治療抵抗性、再発または転移性子宮頸癌の治療におけるカテゴリー 1 の望ましい選択肢に含まれている。

最近発表された第 III 相ランダム化試験 (JCOG0505) のデータから、子宮頸癌の転移または再発例 253 例ではカルボプラチン/パクリタキセルがシスプラチン/パクリタキセルに劣らなかったことが示唆されている²³⁹。投与が容易で忍容性も良好であることから、現在では多くの医師がカルボプラチン/パクリタキセルを採用している²⁴⁰。JCOG0505 試験の結果から、カルボプラチン/パクリタキセル (TC) レジメンは、全生存期間中央値の点でシスプラチン/パクリタキセル (TP) に劣らないこと (TP 18.3 カ月 対して TC 17.5 カ月、HR=0.994 (90%CI, 0.79~1.25); $P=0.032$)、ならびに TC を受けた患者で非入院期間が有意に延長したことが示された²³⁹。しかしながら、過去にシスプラチン投与を受けたことがなかった患者の OS は、TC と TP でそれぞれ 13.0 カ月と 23.2 カ月であった (HR=1.571; 95%CI, 1.06~2.32)²³⁹。これらのデータに基づき、当委員会は過去にシスプラチン投与を受けたことのある患者に対してカルボプラチン/パクリタキセルをカテゴリー 1 の望ましい選択肢として推奨する (他の適応に対してはカテゴリー 2A)。

シスプラチン/パクリタキセルおよびカルボプラチン/パクリタキセルレジメンに関するデータを用いた最近の系統的レビューでも、子宮頸癌の再発例や転移例の治療においては、カルボプラチンをベースとする比較

的毒性の低いレジメンが、シスプラチンを含むレジメンと同等の有効性を示す代替治療になりうることを示唆されている²⁴¹。GOG 240 試験と JGOG0505 試験のデータを統合した知見に基づき、当委員会は再発または転移性子宮頸癌に対する追加の望ましいレジメンとして、カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブを含めることとした（カテゴリー 2A）。過去の研究結果に基づき、シスプラチン/パクリタキセルとカルボプラチン/パクリタキセルは、転移性または再発子宮頸癌に対する全身療法で最も広く用いられるレジメンとなっている。しかしながら、タキサン系薬剤が使用できない可能性のある患者では、シスプラチン/ノグテカンが依然として妥当な代替レジメンとなる²³⁰。2019 年に、当委員会はシスプラチン/ゲムシタビンを一次治療としての多剤併用療法の候補から削除することを投票で決定した。プラチナ製剤を含まないレジメンについても研究が行われており、プラチナ製剤を含む化学療法に耐えられない患者ではそれらを考慮してもよい²⁴²。

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望ましい選択肢として推奨される。奏効率は約 20~30%と報告されており、ときに完全奏効も報告されている^{229,231,243,244}。シスプラチンでの全生存期間は約 6~9 カ月である。カルボプラチンとパクリタキセルについても、それぞれで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²⁴⁵⁻²⁴⁸。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。

PD-L1 陽性または MSI-H/dMMR の子宮頸癌に対する二次治療における望ましいレジメンとして、ペムブロリズマブが追加された（カテゴリー 2A）²⁴⁹⁻²⁵¹。上記の薬剤以外で、一定の奏効率ないしは PFS の延長を示し、二次療法として有用となりうる推奨薬剤（すべてカテゴリー 2B）としては、ベバシズマブ²⁵²のほか、アルブミン結合パクリタキセル（ナブパクリタキセル）²⁵³、ドセタキセル²⁵⁴、フルオロウラシル²⁵⁵、ゲムシタ

ビン²⁵⁶、イホスファミド^{257,258}、イリノテカン²⁵⁹、マイトマイシン²⁶⁰、ペメトレキセド²⁶¹、ノグテカン^{262,263}、ビノレルビン²⁶⁴などがある。

その他の薬剤

分子標的療法と生物製剤は、選択された子宮頸癌症例に対する役割が確立されている。本ガイドラインでは、再発例または転移例の治療においてペムブロリズマブとベバシズマブが追加された。これらを始めとする分子標的薬と生物製剤は、依然として活発に検討されている領域である。

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²⁶⁵。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）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^{266,267}。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²⁶⁸、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（例えば、シスプラチン）で起こりやすい^{268,269}。

薬物反応の取り扱いについては、NCCN [卵巣癌ガイドライン](#)において考察されている²⁶⁸。重要な点として、過去に生命を脅かす重度の反応を経験した症例では、アレルギー専門医か脱感作療法の専門医による評価を受けない限り、その反応に関係した薬剤を再投与しないように注意すべきである。以前に軽度のアレルギー反応を経験した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には、たとえ症状が消失しているとしても、脱感作レジメンが推奨される。様々な脱感作レジメンが公表されており、それらに従うべきである²⁶⁹⁻²⁷¹。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う必要がある。脱感作はほぼ全例で可能である²⁶⁵。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²⁶⁵。

緩和療法

全身転移を来した治療抵抗例には、ホスピスケア、疼痛管理、感情面や霊的側面の支援などを含めた、状況に応じて個別化した包括的な共同アプローチが必要となる（[NCCN Guidelines for Palliative Care](#)を参照）。

偶発子宮頸癌

とき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。推奨される画像検査としては胸部X線撮影、CTまたはPET/CTなどがあり、肉眼的な残存病変を除外するために必要に応じてMRIを施行してもよい。しかしながら、IB1期以前の症例では画像検査の施行は任意である。

こうした症例に対する適切な術後補助療法については、指針として利用できる決定的なデータが得られていない。脈管侵襲がみられないIA1期の子宮頸癌症例には、サーベイランスが推奨される。当委員会は、脈管侵襲を認めるIAI期症例、IA2/IB期症例または断端陽性/肉眼的残存病変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、骨盤照射とプラチナ製剤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。放射線増感を目的とする推奨レジメンとしては、シスプラチン（望ましい）、カルボプラチン（シスプラチンが耐えられない場合に望ましい）、シスプラチン/フルオロウラシルなどがある。

IA2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+小線源治療±プラチナ製剤を含む化学療法の同時併用を行うか、2) 子宮全摘標本がSedlis Criteriaを満たさない場合、子宮傍結合組織摘出術+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（傍大動脈リンパ節サンプリングはカテゴリー2B）を考慮する。典型的には、リンパ節転移が陰性で残存病変が認められない症例には経過観察が推奨される。しかしながら、後にリンパ節転移陽性、断端陽性または子宮傍結合組織浸潤陽性のいずれか1つでも認められた場合には、化学放射線療法±腔内小線源治療が推奨される。

子宮全摘標本での断端陽性、肉眼的な残存病変、画像診断での陽性所見またはSedlis criteriaを満たす原発腫瘍を認める場合には、骨盤照射+プラチナ製剤を含む同時化学療法（+腔断端が陽性の場合には個別化した小線源治療）が推奨される³¹。

放射線療法

子宮頸癌患者の管理においては、1) 局所進行例や手術適応のない症例に対する根治的な治療法として、もしくは2) 広汎子宮全摘出術の施行後に病理学的な危険因子（例えば、リンパ節転移、子宮傍結合組織浸潤、断端陽性、大きな腫瘍、深い間質浸潤、脈管侵襲）が1つでも認められる症例に対する術後補助療法として、しばしば放射線療法が用いられる。

診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が提示されており、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組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

画像診断法や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精度は更なる向上を遂げている。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、手術適応のない症例（すなわち未切除の子宮頸癌患者）の根治的な治療において極めて重要な方法となっており、また術後補助療法として施行することも可能である。総合治療計画の一環として、外照射と組み合わせて施行されるのが通常である。小線源治療の直前に施行する MRI は、残存腫瘍の輪郭を把握する上で有用となりうる。体幹部定位放射線治療（SBRT）は、焦点を絞った非常に高い線量での外照射が可能であり、孤立性の転移部位に適用することができる^{272,273}。

コーンビーム CT（CBCT）などのルーチンの画像誘導が日常的な体内軟部組織の位置決めを明確にする上で役立つ可能性がある。肉眼的標的体積（GTV）、臨床標的体積（CTV）、計画標的体積（PTV）、リスク臓器（OAR）および線量体積ヒストグラム（DVH）の概念については、原体照射（具体的には IMRT）での採用を前提に定義されている²⁷⁴⁻²⁷⁶。

子宮傍組織の基準点を表す A 点が、今日まで最も広く用いられ、検証されている再現性の高い線量パラメータである。しかしながら、A 点を用いる線量システムには、腫瘍の三次元的形状や個々の腫瘍と正常組織構造との相関関係が考慮されていないなどの限界がある。MRI、CT または超音波を用いた画像ベースの体積測定を行う小線源治療の利用とその標準化が試みられており、国際的な妥当性検証の取り組みが進行中である（EMBRACE、NCT00920920）²⁷⁷⁻²⁸⁰。

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

（http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/cervical_cancer_task_group.pdf）¹²⁰。

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²⁸¹。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。

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、毒性、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²⁸²⁻²⁸⁹。RTOG 418 試験で得られた第 II 相初期の血液毒性データから、同時化学療法を受けている子宮頸癌患者では、IMRT の対象とする骨髄の照射体積を限定することが重要な検討事項であることが示唆されている²⁹⁰。最近報告された TIME-C 試験（RTOG 1203、NCT01672892）では、IMRT によって急性毒性が軽減されるか否かを判断するべく、子宮全摘出術に続いて術後補助 IMRT または標準的な四門照射の放射線療法を受けていた患者の比較が行われた。解析の対象とされた子宮頸癌および子宮内膜癌患者 278 例において、骨盤 IMRT に標準の放射線療法と比較して消化管および尿路毒性の有意なスコア低下との関連が認められた²⁹¹。

いくつかの後ろ向きの解析から、放射線療法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²⁹²⁻²⁹⁶。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の検討は行われていないものの、放射線療法は全コース（外照射と小線源治療の両方を含む）を一定期間内（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、こうした急性作用は薬物投与や支持療法で管理できる場合が多い。また治療に伴う閉経の予防を目的として、選択された若年症例（45歳未満の早期症例）では骨盤照射の前に卵巣移動術を考慮することができる¹²⁵⁻¹²⁷。

子宮頸癌に対する治療後の遅発性の有害作用としては、膀胱、直腸、腸管、骨盤の損傷などが生じうる²⁹⁷。重大な合併症（例えば、閉塞、線維化/壊死、瘻孔）のリスクには、照射体積、総線量、1回線量、照射野に含まれる正常組織の固有の放射線感受性などが関連する^{281,298,299}。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維持しながら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。子宮傍結合組織や未切除のリンパ節に認められた肉眼的な病変には、綿密に輪郭を指定した上で60～65Gyまでの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、頸部および膣尖に向かい合うように子宮内でアプリーケ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。SBRTは、小線源治療に代わる適切なルーチンの治療法とはみなされていない。

子宮頸癌と妊娠

子宮頸癌は妊婦で診断される婦人科癌のうち最も頻度の高い癌種であるが、大半の症例が1期である³⁰⁰⁻³⁰³。一方、妊娠中に浸潤性子宮頸癌を発症すれば、臨床におけるジレンマの原因となり、集学的治療が必要となる^{300,304}。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迫られることになる^{301,304}。胎児が成熟するまで治療を遅らせた場合の分娩は、帝王切開によって行うべきである^{303,305,306}。早期子宮頸癌の妊婦における妊娠を維持した広汎子宮頸部摘出術の成功例が数例報告されている^{53,307-309}。

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に、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。1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、化学療法を併用する（または併用しない）従来の放射線療法のプロトコール（前述）に修正が必要となる場合がある³⁰³。

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が、一方の発展途上国では、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 275,000 人/年）。子宮頸癌に対する有効な治療法（手術や同時化学放射線療法など）の確立により、早期（Ⅰ期～Ⅱ期）では 80%、Ⅲ期では

60%の症例で治癒が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（ワクチンの使用）によってワクチンの対象とされている型の 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 関連癌を予防していくことである^{15,16,310}。

表 1 :

化学療法と放射線療法を同時併用した 5 つ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 ロキシカルバミド	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 シカルバミド	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 ロキシカルバミド	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

* 参考文献については、すべて考察を参照のこと。

† 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.無断転載を禁止する。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69:7-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>.
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. Cervical Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer and World Health Organization; 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Accessed January 26, 2015.
7. 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>.
8. 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>.

9. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296855>.

10. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst 2010;102:1478-1488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20841605>.

11. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. J Natl Cancer Inst 2010;102:315-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157096>.

12. 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>.

13. 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>.

14. 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>.

15. 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>.



16. 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>.

17. 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>.

18. Dugue PA, Rebolj M, Garred P, Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2013;13:29-42.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259425>.

19. 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>.

20. 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>.

21. 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>.

22. 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>.

23. 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>.

24. 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>.

25. 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>.

26. Siegel CL, Andreotti RF, Cardenas HR, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) pretreatment planning of invasive cancer of the cervix. J Am Coll Radiol 2012;9:395-402. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632665>.

27. Patel S, Liyanage SH, Sahdev A, et al. Imaging of endometrial and cervical cancer. Insights Imaging 2010;1:309-328. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22347925>.

28. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet 2019;145:129-135.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30656645>.

29. 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>.

30. 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>.

31. 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>.

32. Ryu SY, Kim MH, Nam BH, et al. Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a Korean Gynecologic Oncology Group study. Br J Cancer 2014;110:278-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357798>.

33. Noh JM, Park W, Kim YS, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13-10). Gynecol Oncol 2014;132:618-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486605>.

34. Diaz ES, Aoyama C, Baquing MA, et al. Predictors of residual carcinoma or carcinoma-in-situ at hysterectomy following cervical conization with positive margins. Gynecol Oncol 2014;132:76-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262876>.

35. Estape RE, Angioli R, Madrigal M, et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. Gynecol Oncol 1998;68:229-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9570971>.

36. Parra-Herran C, Taljaard M, Djordjevic B, et al. Pattern-based classification of invasive endocervical adenocarcinoma, depth of invasion measurement and distinction from adenocarcinoma in situ: interobserver variation among gynecologic pathologists. Mod Pathol 2016;29:879-892. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27174588>.

37. Roma AA, Mistretta TA, Diaz De Vivar A, et al. New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome. Gynecol Oncol 2016;141:36-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27016227>.

38. Rutgers JK, Roma AA, Park KJ, et al. Pattern classification of endocervical adenocarcinoma: reproducibility and review of criteria. Mod

Pathol 2016;29:1083-1094. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27255163>.

39. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. Lancet Oncol 2016;17:e240-253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27299280>.

40. Ueki M, Okamoto Y, Misaki O, et al. Conservative therapy for microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 1994;53:109-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8175008>.

41. Al-Kalbani M, McVeigh G, Nagar H, McCluggage WG. Do FIGO stage IA and small (≤ 2 cm) IB1 cervical adenocarcinomas have a good prognosis and warrant less radical surgery? Int J Gynecol Cancer 2012;22:291-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080884>.

42. Webb JC, Key CR, Qualls CR, Smith HO. Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. Obstet Gynecol 2001;97:701-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339919>.

43. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. Cancer 1992;70:2121-2128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1394041>.

44. Huang LW, Hwang JL. A comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. Gynecol Oncol 1999;73:12-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10094873>.

45. Miroshnichenko GG, Parva M, Holtz DO, et al. Interpretability of excisional biopsies of the cervix: cone biopsy and loop excision. J Low Genit Tract Dis 2009;13:10-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098600>.

46. Greenspan DL, Faubion M, Coonrod DV, et al. Compliance after loop electrosurgical excision procedure or cold knife cone biopsy. *Obstet Gynecol* 2007;110:675-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17766617>.
47. Fanning J, Padratz J. Cold knife conization vs. LEEP. Are they the same procedure? *J Reprod Med* 2002;47:33-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838307>.
48. Simmons JR, Anderson L, Hernandez E, Heller PB. Evaluating cervical neoplasia. LEEP as an alternative to cold knife conization. *J Reprod Med* 1998;43:1007-1013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9883402>.
49. Kim MK, Kim MA, Kim JW, et al. Loop electrosurgical excision procedure findings for identification of patients with early-stage cervical cancer suitable for less radical surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1214-1219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801033>.
50. Bouchard-Fortier G, Reade CJ, Covens A. Non-radical surgery for small early-stage cervical cancer. Is it time? *Gynecol Oncol* 2014;132:624-627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480237>.
51. Kato T, Takashima A, Kasamatsu T, et al. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). *Gynecol Oncol* 2015;137:34-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662625>.
52. Diaz JP, Sonoda Y, Leita 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>.
53. 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>.
54. Ramirez PT, Pareja R, Rendon GJ, et al. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol* 2014;132:254-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24041877>.
55. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;88:1877-1882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10760765>.
56. Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 2004;93:27-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15047210>.
57. Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology* 2002;41:185-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12207781>.
58. Cao DY, Yang JX, Wu XH, et al. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary results of a multi-center research in China. *Br J Cancer* 2013;109:2778-2782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24169350>.
59. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011;121:290-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21255824>.
60. Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Black D, et al. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: technique and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006;103:807-813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16837027>.
61. Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, et al. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of



surgical and pathologic outcomes. Gynecol Oncol 2009;112:73-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18973933>.

62. Wethington SL, Cibula D, Duska LR, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. Int J Gynecol Cancer 2012;22:1251-1257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22914213>.

63. Abu-Rustum NR, Sonoda Y. Fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer: indications and applications. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:1435-1438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147906>.

64. Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. Nat Clin Pract Oncol 2007;4:353-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17534391>.

65. Pareja R, Rendon GJ, Sanz-Lomana CM, et al. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy - a systematic literature review. Gynecol Oncol 2013;131:77-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769758>.

66. Lintner B, Saso S, Tarnai L, et al. Use of abdominal radical trachelectomy to treat cervical cancer greater than 2 cm in diameter. Int J Gynecol Cancer 2013;23:1065-1070. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23722476>.

67. Wethington SL, Sonoda Y, Park KJ, et al. Expanding the indications for radical trachelectomy: a report on 29 patients with stage IB1 tumors measuring 2 to 4 centimeters. Int J Gynecol Cancer 2013;23:1092-1098. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714706>.

68. Lanowska M, Mangler M, Speiser D, et al. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. Int J Gynecol Cancer 2014;24:586-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24469326>.

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. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Reproductive outcomes after laparoscopic radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. J Gynecol Oncol 2014;25:9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459575>.

71. Gizzo S, Ancona E, Saccardi C, et al. Radical trachelectomy: the first step of fertility preservation in young women with cervical cancer (Review). Oncol Rep 2013;30:2545-2554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065029>.

72. Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. Gynecol Oncol 2011;122:264-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592548>.

73. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol 2008;9:297-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308255>.

74. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol 1974;44:265-272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4417035>.

75. Chi DS, Abu-Rustum NR, Plante M, Roy M. Cancer of the cervix. In: Rock JA, Jones HW, eds, eds. TeLinde's Operative Gynecology, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008:1227.

76. Whitney CW, Spirtos NM. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2009. Available at: <https://gogmember.gog.org/manuals/pdf/surgman.pdf>. Accessed April 18, 2014.



77. Sardain H, Lavoue V, Redpath M, et al. Curative pelvic exenteration for recurrent cervical carcinoma in the era of concurrent chemotherapy and radiation therapy. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:975-985. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25922209>.

78. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, et al. Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:156-164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362721>.

79. Cormier B, Diaz JP, Shih K, et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122:275-280. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570713>.

80. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011;29:1686-1691. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444878>.

81. 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>.

82. Bats AS, Buenerd A, Querleu D, et al. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol* 2011;123:230-235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893335>.

83. Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:413-422. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911367>.

84. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol* 2012;127:462-466. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943880>.

85. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:496-501. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22120175>.

86. 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>.

87. 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>.

88. Slama J, Dundr P, Dusek L, Cibula D. High false negative rate of frozen section examination of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:384-388. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395889>.

89. van de Lande J, Torrenza 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>.

90. Andikyan V, Khoury-Collado F, Denesopolis J, et al. Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: is less enough? *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:113-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24335661>.

91. Wu Y, Li Z, Wu H, Yu J. Sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2013;1:1025-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24649288>.

92. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454828>.

93. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3749-3756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160526>.

94. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. The FILM Trial: A randomized phase III multicenter study assessing near infrared fluorescence in the identification of sentinel lymph nodes (SLN) [Abstract]. *Gynecologic Oncology* 2018;149:7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.04.023>.

95. Eiriksson LR, Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? *BJOG* 2012;119:129-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917113>.

96. Bats AS, Frati A, Mathevet P, et al. Contribution of lymphoscintigraphy to intraoperative sentinel lymph node detection in early cervical cancer: Analysis of the prospective multicenter SENTICOL cohort. *Gynecol Oncol* 2015;137:264-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25727652>.

97. Darlin L, Persson J, Bossmar T, et al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. *Gynecol Oncol* 2010;117:266-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20167355>.

98. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical

hysterectomy. *Cancer* 1999;85:1547-1554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10193945>.

99. Huang H, Liu J, Li Y, et al. Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:978-983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907530>.

100. 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>.

101. Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 2013;31:3026-3033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857967>.

102. Frumovitz M, Querleu D, Gil-Moreno A, et al. Lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer study (LiLACS): Phase III clinical trial comparing surgical with radiologic staging in patients with stages IB2-IVA cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:3-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23911560>.

103. 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>.

104. 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>.

105. Nam JH, Park JY, Kim DY, et al. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes

in a matched cohort study. Ann Oncol 2012;23:903-911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21841155>.

106. Wang YZ, Deng L, Xu HC, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. BMC Cancer 2015;15:928. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26596955>.

107. Sert BM, Boggess JF, Ahmad S, et al. Robot-assisted versus open radical hysterectomy: A multi-institutional experience for early-stage cervical cancer. Eur J Surg Oncol 2016;42:513-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26843445>.

108. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN, et al. Survival rate comparisons amongst cervical cancer patients treated with an open, robotic-assisted or laparoscopic radical hysterectomy: A five year experience. Surg Oncol 2016;25:66-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26409687>.

109. Park DA, Yun JE, Kim SW, Lee SH. Surgical and clinical safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy compared to conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2017;43:994-1002. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546015>.

110. Shazly SA, Murad MH, Dowdy SC, et al. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol 2015;138:457-471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26056752>.

111. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. N Engl J Med 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30380365>.

112. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. N Engl J Med 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30379613>.

113. Margul DJ, Yang J, Seagle BL, et al. Outcomes and costs of open, robotic, and laparoscopic radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer. Journal of Clinical Oncology 2018;36:5502-5502. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5502.

114. Margul DJ, Yang J, Seagle BL, et al. Outcomes and costs of open, robotic, and laparoscopic radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer [Abstract]. Journal of Clinical Oncology 2018;36:5502-5502. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5502.

115. Nevis IF, Vali B, Higgins C, et al. Robot-assisted hysterectomy for endometrial and cervical cancers: a systematic review. J Robot Surg 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27424111>.

116. 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>.

117. 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. JSLS 2008;12:227-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765043>.

118. 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>.

119. 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>.

120. Gaffney DK, Erickson-Wittmann BA, Jhingran A, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) on Advanced Cervical Cancer Expert Panel on Radiation Oncology-Gynecology. Int J Radiat Oncol Biol Phys



2011;81:609-614. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21215531>.

121. 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>.

122. Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. Gynecol Oncol 2010;116:140-146. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880165>.

123. 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>.

124. 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>.

125. Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:1304-1312. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19306747>.

126. Pahisa J, Martinez-Roman S, Martinez-Zamora MA, et al. Laparoscopic ovarian transposition in patients with early cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2008;18:584-589. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476952>.

127. Morice P, Juncker L, Rey A, et al. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. Fertil Steril 2000;74:743-748. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020517>.

128. 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>.

129. 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>.

130. 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>.

131. 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>.

132. 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>.

133. 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>.

134. 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>.

135. 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>.

136. 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>.

137. 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>.

138. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis C. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001332>.

139. 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>.

140. 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>.

141. 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>.

142. Gaffney DK, Du Bois A, Narayan K, et al. Practice patterns of radiotherapy in cervical cancer among member groups of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:485-490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336465>.

143. 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>.

144. 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>.

145. 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>.

146. 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>.

147. 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>.

148. Tharavichitkul E, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. *BMC Cancer* 2016;16:501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27435245>.

149. Mileschkin LR, Narayan K, Moore KN, et al. A phase III trial of adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: Outback (ANZGOG0902/GOG0274/RTOG1174) [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2014 32:abstract TPS5632. Available at: http://abstracts.asco.org/144/AbstView_144_132544.html.

150. 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>.

151. 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>.

152. Tierney KE, Lin PS, Amezcua C, et al. Cervical conization of adenocarcinoma in situ: a predicting model of residual disease. Am J Obstet Gynecol 2014;210:366 e361-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24370689>.

153. Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO, et al. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. Int J Gynecol Cancer 2015;25:694-698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25742569>.

154. 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>.

155. 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>.

156. 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>.

157. 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>.

158. 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>.

159. 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>.

160. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Jeyarajah A. Surgical treatment of stage IA2 cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD010870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24874726>.

161. Small W, Jr., Strauss JB, Jhingran A, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) definitive therapy for early-stage cervical cancer. Am J Clin Oncol 2012;35:399-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22810416>.

162. Raju SK, Papadopoulos AJ, Montalto SA, et al. Fertility-sparing surgery for early cervical cancer—approach to less radical surgery. Int J Gynecol Cancer 2012;22:311-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237381>.

163. Li J, Wu X, Li X, Ju X. Abdominal radical trachelectomy: Is it safe for IB1 cervical cancer with tumors ≥ 2 cm? Gynecol Oncol 2013;131:87-92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23872192>.

164. Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001;80:3-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136561>.

165. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003;89:343-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798694>.

166. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, et al. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD010260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25847525>.

167. Colombo PE, Bertrand MM, Gutowski M, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results. *Gynecol Oncol* 2009;114:404-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555996>.

168. Touboul C, Uzan C, Mauguén A, et al. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist* 2010;15:405-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332143>.

169. Huguet F, Cojocariu OM, Levy P, et al. Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for bulky stage IB2, IIA, and IIB carcinoma of the uterine cervix with proximal parametrial invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1508-1515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676093>.

170. Cetina L, Gonzalez-Enciso A, Cantu D, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients. *Ann Oncol* 2013;24:2043-2047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609186>.

171. Kohler C, Mustea A, Marnitz S, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:503 e501-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986030>.

172. 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>.

173. Rose PG. Combination therapy: New treatment paradigm for locally advanced cervical cancer? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:388-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21629215>.

174. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011;29:1678-1685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444871>.

175. Thomas G. Are we making progress in curing advanced cervical cancer? *J Clin Oncol* 2011;29:1654-1656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444860>.

176. Swisher EM, Swensen RE, Greer B, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin in combination with pelvic radiation in the primary therapy of cervical cancer: a phase I trial of the Puget Sound Oncology Consortium. *Gynecol Oncol* 2006;101:429-435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337995>.

177. Rose PG, Degeest K, McMeekin S, Fusco N. A phase I study of gemcitabine followed by cisplatin concurrent with whole pelvic radiation therapy in locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007;107:274-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688925>.

178. 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>.

179. 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>.

180. 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>.

181. 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>.

182. 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>.

183. Trifiletti DM, Swisher-McClure S, Showalter TN, et al. Postoperative Chemoradiation Therapy in High-Risk Cervical Cancer: Re-evaluating the Findings of Gynecologic Oncology Group Study 109 in a Large, Population-Based Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:1032-1044. Available at:

184. Gong L, Lou JY, Wang P, et al. Clinical evaluation of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the management of stage IB2-IIb cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117:23-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265255>.

185. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, et al. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007;106:362-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493669>.

186. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091632>.

187. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013;108:1957-1963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23640393>.

188. Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:115-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084091>.

189. Landoni F, Sartori E, Maggino T, et al. Is there a role for postoperative treatment in patients with stage Ib2-IIb cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 2014;132:611-617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342439>.

190. Ye Q, Yuan HX, Chen HL. Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1887-1898. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24022086>.

191. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations.



Gynecol Oncol 2017;146:3-10. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372871>.

192. Bodurka-Bervers 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>.

193. 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>.

194. 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>.

195. Gee MS, Atri M, Bandos AI, et al. Identification of Distant Metastatic Disease in Uterine Cervical and Endometrial Cancers with FDG PET/CT: Analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 Multicenter Trial. Radiology 2018;287:176-184. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29185901>.

196. Sala E, Micco M, Burger IA, et al. Complementary Prognostic Value of Pelvic Magnetic Resonance Imaging and Whole-Body Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Pretreatment Assessment of Patients With Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer 2015;25:1461-1467. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26397068>.

197. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. Eur Radiol 2011;21:1102-1110. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21063710>.

198. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, et al. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. Radiology

2013;266:717-740. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23431227>.

199. Elit L, Reade CJ. Recommendations for Follow-up Care for Gynecologic Cancer Survivors. Obstet Gynecol 2015;126:1207-1214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551194>.

200. Rajendran JG, Greer BE. Expanding role of positron emission tomography in cancer of the uterine cervix. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:463-469. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687094>.

201. Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial. Gynecol Oncol 2016;142:413-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27178725>.

202. 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>.

203. 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>.

204. 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>.

205. 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>.

206. Wolfson AH, Varia MA, Moore D, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) role of adjuvant therapy in the management of early stage



cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:256-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155418>.

207. 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>.

208. 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>.

209. 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>.

210. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:249-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337563>.

211. 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>.

212. 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>.

213. 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>.

214. Marnitz S, Dowdy S, Lanowska M, et al. Exenterations 60 years after first description: results of a survey among US and German Gynecologic Oncology Centers. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:974-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574795>.

215. 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>.

216. 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>.

217. 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>.

218. 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>.

219. 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>.

220. 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>.

221. 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>.

222. 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>.

223. 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>.

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

225. Im JH, Yoon HI, Kim S, et al. Tailored radiotherapeutic strategies for disseminated uterine cervical cancer patients. *Radiat Oncol* 2015;10:77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884833>.

226. Kim JY, Kim JY, Kim JH, et al. Curative chemoradiotherapy in patients with stage IVB cervical cancer presenting with paraortic and left supraclavicular lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:741-747. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898382>.

227. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:265-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358401>.

228. 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>.

229. 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>.

230. 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>.

231. 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>.

232. 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>.

233. 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>.

234. 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>.

235. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390:1654-1663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756902>.

236. Zigelboim I, Wright JD, Gao F, et al. Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130:64-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591400>.

237. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol* 2015;16:301-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638326>.

238. Rosen VM, Guerra I, McCormack M, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1237-1246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448304>.

239. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33:2129-2135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732161>.

240. 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>.

241. Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, et al. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:117-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486604>.

242. Leath CA, 3rd, Straughn JM, Jr. Chemotherapy for advanced and recurrent cervical carcinoma: results from cooperative group trials. *Gynecol Oncol* 2013;129:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280089>.

243. 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>.

244. 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>.

245. 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>.

246. 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>.

247. 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>.

248. 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>.

249. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.

250. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:4035-4041. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29095678>.

251. Chung HC, Schellens JH, Delord J-P, et al. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2



KEYNOTE-158 study [abstract]. J Clin Oncol 2018 36. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/160523/abstract>.

252. 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>.

253. Alberts DS, Blessing JA, Landrum LM, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2012;127:451-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22986144>.

254. 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>.

255. 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>.

256. 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>.

257. 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>.

258. 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>.

259. 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>.

260. 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>.

261. 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>.

262. 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>.

263. 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>.

264. 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>.

265. 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>.

266. 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>.

267. 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>.

268. 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>.

269. 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>.

270. 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>.

271. 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>.

272. Higginson DS, Morris DE, Jones EL, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT): Technological innovation and application in gynecologic oncology. Gynecol Oncol 2011;120:404-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194733>.

273. Choi CW, Cho CK, Yoo SY, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy in patients with isolated para-aortic lymph node metastases from uterine cervical and corpus cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:147-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990511>.

274. Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, et al. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2014;26:185-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566332>.

275. Eminowicz G, Hall-Craggs M, Diez P, McCormack M. Improving target volume delineation in intact cervical carcinoma: Literature review and step-by-step pictorial atlas to aid contouring. Pract Radiat Oncol 2016;6:e203-213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27032573>.

276. Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. A Phase III Randomized Trial Comparing Patient-Reported Toxicity and Quality of Life (QOL) During Pelvic Intensity Modulated Radiation Therapy as Compared to Conventional Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96:S3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27675895>.

277. Potter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol 2011;100:116-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821305>.

278. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 2005;74:235-245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763303>.

279. Yoshida K, Jastaniyah N, Sturdza A, et al. Assessment of Parametrial Response by Growth Pattern in Patients With International



Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIB and IIIB Cervical Cancer: Analysis of Patients From a Prospective, Multicenter Trial (EMBRACE). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:788-796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530747>.

280. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:104-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619956>.

281. 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.

282. Lim K, Small W, Jr., Portelance L, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:348-355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472347>.

283. Loiselle C, Koh WJ. The emerging use of IMRT for treatment of cervical cancer. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:1425-1434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147905>.

284. 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>.

285. 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>.

286. 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>.

287. 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>.

288. 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>.

289. Erpolat OP, Alco G, Caglar HB, et al. Comparison of hematologic toxicity between 3DCRT and IMRT planning in cervical cancer patients after concurrent chemoradiotherapy: a national multi-center study. Eur J Gynaecol Oncol 2014;35:62-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24654465>.

290. Klopp AH, Moughan J, Portelance L, et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:83-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582248>.

291. Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. J Clin Oncol 2018;36:2538-2544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29989857>.

292. 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/pubmed/1480773>.

293. 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/pubmed/8262826>.

294. 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/pubmed/8436516>.

295. 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/pubmed/7635767>.

296. 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/pubmed/7635769>.

297. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, Oswald MJ. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:1289-1300. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7635768>.

298. Forrest JL, Ackerman I, Barbera L, et al. Patient outcome study of concurrent chemoradiation, external beam radiotherapy, and high-dose rate brachytherapy in locally advanced carcinoma of the cervix. Int J Gynecol Cancer 2010;20:1074-1078. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683420>.

299. Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA, et al. Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:855-866. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386643>.

300. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and

the neonatal outcomes. J Clin Oncol 2010;28:683-689. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841323>.

301. Fukushima K, Ogawa S, Tsukimori K, et al. Can we diagnose invasive cervical cancer during pregnancy as precise as in nonpregnant women?: maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with cervical cancers. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1439-1445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20009904>.

302. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1128-1135. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586366>.

303. 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.

304. Sadler L, Sykes P. How little is known about cervical cancer in pregnancy? Ann Oncol 2005;16:341-343. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15722461>.

305. Morice P, Narducci F, Mathevet P, et al. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1638-1641. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955951>.

306. Sood AK, Sorosky JI. Invasive cervical cancer complicating pregnancy. How to manage the dilemma. Obstet Gynecol Clin North Am 1998;25:343-352. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629575>.

307. 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>.



308. 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>.

309. 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>.

310. 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>.