

【特集】 子宮頸癌

子宮頸癌に対する化学療法 —術前化学療法, 術後化学療法, 同時化学放射線療法, 再発癌に対する化学療法—

長井 裕

琉球大学医学部附属病院産科婦人科

キーワード：子宮頸癌, 化学療法, 同時化学放射線療法

はじめに

平成 25 年 1 月に日本産科婦人科学会, 婦人科腫瘍委員会から第 52 回治療年報として 2004 年に治療した子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣悪性・境界悪性腫瘍の 5 年治療成績が報告された¹⁾. 子宮頸癌 IA1 期～IVB 期の全報告例 5,083 例のうち, 2,676 例に予後解析が行われ(婦人科腫瘍委員会では, 予後追跡報告において追跡不能例が 20% を超える施設データは予後解析に用いないこととしている), 具体的な 5 年生存率は Kaplan-Meier 法により算出され, IB1 期(715 例)91.1%, IB2(188 例)期 74.8%, IIA 期(152 例)81.2%, IIB 期(500 例)71.5%, IIIA 期(24 例)56.6%, IIIB 期(371 例)53.3%, IVA 期 33.8%(81 例), IVB 期(137 例)24.7% であった. 腫瘍径が 4cm を超える症例や傍組織浸潤が高度になるに従い生存率の低下が明らかに示されている.

難治性子宮頸癌と考えられる症例に対して, これまでさまざまな臨床試験や各施設で試みがなされ, これらの成績をもとに米国, 本邦から子宮頸

癌に対する治療ガイドライン²⁾³⁾が刊行されてきている.

本稿では, 術前, 術後, 同時化学放射線療法(CCRT), 再発癌に対する化学療法について解説する.

初回治療における化学療法

1. 術前化学療法

子宮頸癌に対する術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy: NAC)に関する報告として, 四半世紀前に Benedetti Panici らによるシスプラチン, プレオマイシン, メソトレキセートを用いた pilot study がある⁴⁾. 対象は IB 期～III 期で腫瘍径が 4cm を超える 33 例であった. NAC の効果は, 広汎子宮全摘術標本の組織検査で 4 例(12.1%)に complete response, 14 例(42.4%)に partial response を認めた. NAC は手術に不都合をもたらすことなく施行できたが, 無病生存期間の評価には長期間のフォローアップを要するとの報告であった. NAC に関するランダム化比較試験の報告は, 1990 年代後半からみられるようになってき

表1 NACによるランダム化比較試験

報告者	発表年	症例数	進行期	比較内容	化学療法レジメン	成績
Kigawa, et al. ⁵⁾	1996	50	Ⅱ B ~ Ⅲ B	NAC (動注) ± 手術±術後照射 vs. 放射線治療	シスプラチン 50mg/m ² プレオマイシン 30mg/m ²	全例の解析でNACの予 後改善なし NAC奏効, 手術完遂例 のみ予後改善あり
Sardi, et al. ⁶⁾	1997	205	I B	NAC+手術+ 術後照射 vs. 手術+術後照射	シスプラチン 50mg/m ² ピンクリスチン 1mg/m ² プレオマイシン 25mg/m ²	全例の解析でNAC群の 骨盤内無病生存期間に有 意な改善あり 腫瘍径>4cmの解析で NAC群の全生存率に有 意な改善あり
Sardi, et al. ⁷⁾	1998	295	Ⅱ B	NAC+手術+ 術後照射 vs. 放射線治療 vs. NAC+放射線治療 vs. 手術+術後照射	シスプラチン 50mg/m ² ピンクリスチン 1mg/m ² プレオマイシン 25mg/m ²	NAC+手術群の全生存 率は, 放射線治療群と手 術+術後照射群に比べ有 意な改善あり
Chang, et al. ⁸⁾	2000	124	I B (bulky) ~Ⅱ A	NAC+手術 vs. 放射線治療	シスプラチン 50mg/m ² ピンクリスチン 1mg/m ² プレオマイシン 25mg/m ²	NAC群で予後改善なし
Napolitano, et al. ⁹⁾	2003	192	I B ~ Ⅲ B	NAC+手術 vs. 手術 または放射線治療	シスプラチン 50mg/m ² ピンクリスチン 1mg/m ² プレオマイシン 25mg/m ²	NAC群の5年全生存率 に改善なし Ⅱ B期以上の5年無病 生存率に改善なし I B, Ⅱ A期の5年無 病生存率のみに改善あり
Eddy, et al. ¹⁰⁾ (GOG 144 試験)	2007	288	I B2	NAC+手術± 術後照射 vs. 手術±術後照射	シスプラチン 50mg/m ² ピンクリスチン 1mg/m ²	NAC群で予後改善なし

GOG: Gynecologic Oncology Group

た. NAC+広汎子宮全摘術に対する標準治療アームは放射線治療単独^{5)~7)9)}, 手術(±術後照射)⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾とするもので, これまでにCCRTを対照としたランダム化比較試験の報告はない. NACに関する代表的なメタアナリシスとしては, The Cochrane Collaboration^{®11)}, Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration¹²⁾, そしてKimらによる国際共同研究メタアナリシス¹³⁾がある. ランダム化比較試験, メタアナリシスの治療成績をそれぞれ表1, 表2に示す. NAC+手術の有用性に関して, 標準治療群の手術(±放射線治療), 放射線治療のいずれで

あっても一致した結論はみられていない.

米国のNational Comprehensive Cancer Network[®](NCCN)ガイドラインにおいてはNACの施行は推奨されていない状況である. 本邦の子宮頸癌治療ガイドライン2011年版では, IB・Ⅱ期(扁平上皮癌)に対しての術前化学療法は, 「腫瘍の拡がりや大きさによってはNACによる治療が考慮される(グレードC)」と記載がなされている.

2. 術後化学療法

本邦のガイドラインにおける, IB期とⅡ期の術後補助療法として「推奨される術後補助療法は?」とのクリニカルクエスチョンに対する答え

表 2 NAC に関するメタアナリシス

報告者	発表年	解析論文数	症例数	比較内容	結論
Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration ¹²⁾	2003	5	872	NAC+手術(±術後照射) vs. 手術(±術後照射)	NAC 群で HR=0.65, 95%CI=0.53-0.80 症例数が少なく今後も研究が必要である
The Cochrane Collaboration ¹¹⁾	2012	6	1,078	NAC+手術(±術後照射) vs. 手術(±術後照射)	NAC は手術群の予後改善をもたらすかもしれない。ただし、症例数が少なく今後も研究が必要である。
Kim, et al. ¹³⁾	2013	9	1,987 (I B1~II A)	NAC+手術(±術後照射) vs. 手術(±術後照射)	NAC による生存率の改善なし

は、(1)術後補助療法として再発高リスク群には同時化学放射線療法(concurrent chemoradiotherapy: CCRT)が推奨される(グレード B)、(2)術後補助療法として再発中リスク群には放射線治療が推奨されるが、リスク因子の数・程度によっては CCRT も考慮される(グレード C1)である。NCCN ガイドラインにおいても、再発リスクを評価し放射線療法または CCRT が推奨されている。これらの背景には、術後再発のリスクをもつ症例に対する術後化学療法のエビデンスが不十分な現状がある。術後化学療法によるメリット(術後放射線療法による有害事象の回避など)に期待がもたれているが、これまでに第Ⅲ相試験の報告がひとつと、散見される後方視的研究、および進行中の第Ⅱ相試験がわずかに存在する状況である(表 3)。具体的には術後化学療法に関する第Ⅲ相試験は、再発高リスク群に対する術後化学療法、放射線療法、無治療の 3 群による比較試験であるが、無治療群/化学療法群/放射線療法群の 5 年生存率は、それぞれ 80%/86%/81% で有意な差は認められなかった。また、無病生存率に関しても同様に 3 群で差を認めなかった¹⁴⁾。Hosaka らによる広汎全摘後再発高リスク群に対する全骨盤照射(49 例)、パクリタキセルとシスプラチンによる化学療法(32 例)の後方視的検討¹⁷⁾によると、放射線治療群で

32.7%(16/49)、化学療法群で 21.9%(7/32)の再発を認め 3 年無再発率は、両群で差を認めなかった($p=0.23$)が、3 年全生存率は化学療法群で有意に良好であり($p=0.02$)、有害事象に関して、腸閉塞は放射線治療群で有意に高率であった。

このように術後化学療法では放射線治療で生じる有害事象の軽減が期待できる。本邦における臨床試験として、リンパ節転移例に対するイリノテカンとネダプラチンによる術後化学療法による第Ⅱ相試験(JGOG 1067)(表 3)の症例集積は完了しており、その治療成績に期待がもたれるところである。

3. 同時化学放射線療法(CCRT)

局所進行子宮頸癌に対する CCRT に関して、複数のランダム化比較試験^{18)~23)}とメタアナリシス^{24)~26)}が存在し、その有用性が報告されている。すなわち、CCRT は非常に高いエビデンスレベルの治療方法といえる。その治療に際して推奨される薬剤に関して、本邦、米国の両ガイドラインともにシスプラチンを含むこととし、極めて高い推奨としている。

本邦における JGOG 1066 試験で、局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた CCRT に関する多施設共同第Ⅱ相試験が行われた。本試験は、子宮頸癌Ⅲ期、ⅣA 期を対象に、放射線治療

表3 広汎子宮全摘術後の治療に関する報告および臨床試験

報告者(報告年)/ プロトコールIDs	試験の 内容	進行期	再発リスク	コント ロール群	試験群	化学療法の内容	備考
Lahousen et al. (1999年)	第Ⅲ相	I B- II B	高リスク	無治療	化学療法または放射線療法	CBDCA, Bleomycin	文献14)
Iwasaka et al. (1998年)	後方視的 研究	I B- II B	高リスク	放射線療法(全骨 盤照射)	化学療法	peplomycin, vincristine, mitomycin C, CDDP (POMP)	文献15)
Takeshima et al. (2006年)	ケース シリーズ	I B- II A	中, 高リスク	—	化学療法	bleomycin, vincristine, mitomycin C, CDDP (BOMP)	文献16)
Hosaka et al. (2012年)	後方視的 研究	I B- II B	高リスク	放射線療法(全骨 盤照射)	化学療法	paclitaxel, CDDP	文献17)
JGOG 1067	第Ⅱ相	I B- II A	高リスク	—	化学療法	・ CPT-11 60mg/m ² + NDP 80mg/m ² , day 1 ・ CPT-11 60mg/m ² , day 8	症例 集積終了
KGOG 1012	第Ⅱ相	I A2- II A	高リスク	—	化学療法	paclitaxel 175mg/m ² CDDP 50mg/m ²	症例 集積中

JGOG : Japan Gynecologic Oncology Group, KGOG : Korea Gynecologic Oncology Group, GOG : Gynecologic Oncology Group

(全骨盤照射+高線量率腔内照射)にシスプラチン(40mg/m²/週, 5コース)を併用し, 安全性と有効性を評価する試験であった。対象71例中65例(92%)に予定された5コースのシスプラチン投与が可能であり, 68例(96%)に放射線治療が完遂できた。また, 急性期有害事象は容認できるもので, 本治療は安全に施行可能であると報告され²⁷⁾, 有効性に関しても, 2年無増悪生存率が66%, 2年骨盤内無増悪生存率が73%であり, これまでの報告と比較しても同等の成績であることが明らかになった²⁸⁾。

これまでの諸報告からシスプラチンの投与法は, 本邦, 欧米とも40mg/m²週1回投与が標準と考えられているが, 後方視的研究ではあるが, シスプラチン20mg/m²×5日間, 3週ごとの投与法がシスプラチン40mg/m²週1回投与に比べ, 急性期有害事象が有意に低く, 無病生存率も有意に良好との報告がある²⁹⁾。現在, 韓国およびシンガポール

にてシスプラチン投与法に関して, weekly 投与, tri-weekly 投与での有効性, 安全性を評価する第Ⅲ相試験が進められている³¹⁾³²⁾。

その他, シスプラチン+ゲムシタピンを用いたCCRT後に同抗癌剤による補助化学療法を2サイクル追加することで, シスプラチンのみによるCCRTよりも3年無増悪生存率が有意に良好であったとする報告³³⁾やシスプラチン単剤とシスプラチン+パクリタキセルによるCCRT³⁴⁾の比較, weekly シスプラチンによるCCRT終了後に補助化学療法(カルボプラチンとパクリタキセル)の追加有無によるランダム化比較試験(THE OUTBACK TRIAL : ANZGOG 0902/GOG 274/RTOG 1174)³⁵⁾も進行している。

Ⅱ. 再発癌に対する化学療法

再発癌に対する治療法の決定は, 画一的に行われるべきでない。再発部位(局所再発/遠隔再発),

表 4 再発癌，遠隔転移を伴う子宮頸癌に対する化学療法のレジメン

First-line combination therapy	Possible first-line single-agent therapy	Second-line therapy
・シスプラチン+パクリタキセル (2A) ・カルボプラチン+パクリタキセル (2A) ・シスプラチン+トポテカン (2A) ・シスプラチン+ゲムシタビン (2B)	・シスプラチン (2A) ・カルボプラチン (2A) ・パクリタキセル (2A)	・ペバシズマブ (2B) ・ドセタキセル (2B) ・5-フルオロウラシル (2B) ・ゲムシタビン (2B) ・イホスファミド (2B) ・イリノテカン (2B) ・マイトマイシン (2B) ・トポテカン (2B) ・ペメトレキセド (3) ・ビノレルビン (3)

上記の括弧内はNCCNのエビデンス，コンセンサスによるカテゴリーを意味する。
 カテゴリー 1：高いレベルのエビデンスに基づく推奨で，NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
 カテゴリー 2A：比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で，NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
 カテゴリー 2B：比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で，NCCN の統一したコンセンサスが存在しない。
 カテゴリー 3：いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨ではあるが，大きな意見の不一致がある。

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 2. 2013 から作成

再発部位の拡がり，放射線治療の有無，全身状態，年齢などによる個別化が必要である。ここでは，再発癌に対する化学療法について解説する。

照射野内再発に対して手術療法が適応とならない場合に，症状緩和を目的とした化学療法を検討するときの奏効率が30%前後と低く(照射野外再発では60~75%)^{36)~38)} 予後は厳しいものである。化学療法の施行にあたってはQOLを念頭に，全身状態，年齢，予測される有害事象，再発による症状の有無などを慎重に評価することが重要であり，同時に化学療法だけでなくベストサポータブケアについても重要な選択枝であることを情報提供することを忘れてはならない。

照射野外再発に対しても手術や放射線治療で根治が望めない場合，症状緩和によるQOLの向上と延命を目標に化学療法の効果に期待がかかる。照射野外再発であっても前述の通り病変の拡がり，再発までの期間，年齢，全身状態などを評価して慎重に化学療法の適応を考慮する必要がある。

具体的な薬剤の選択は，シスプラチンを中心に

行われている。シスプラチン単剤での投与量は，GOG 43 試験³⁹⁾の結果50mg/m² 3週ごと投与が標準とされてきた。その後，生存期間の延長を期待して，シスプラチンとの併用療法(フルオロウラシル，ブレオマイシン，イホスファミド，ゲムシタビン，ビノレルビン，パクリタキセル，トポテカン)が第Ⅱ相試験として行われてきた。第Ⅱ相試験の結果を受けて第Ⅲ相試験としてGOG 169 試験⁴⁰⁾(シスプラチン vs. シスプラチン+パクリタキセル)，GOG 179 試験⁴¹⁾(シスプラチン vs. シスプラチン+トポテカン)，GOG 204 試験⁴²⁾(シスプラチン+パクリタキセル vs. シスプラチン+トポテカン vs. シスプラチン+ゲムシタビン vs. シスプラチン+ビノレルビン)が行われてきた。GOG 204 試験で，シスプラチンとパクリタキセル(TP療法)の奏効率，無増悪生存期間，全生存期間を上まわる試験アームは認めず，TP療法を標準治療とする裏付ける根拠が示された。

また，シスプラチンの代わりにカルボプラチンを用いてパクリタキセルと併用した(TC療法)第Ⅱ相試験の成績でTP療法に遜色なかった報告

がある³⁶⁾。さらに、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)による子宮頸癌IVB期、再発、遺残例を対象とした第Ⅲ相試験(JCOG 0505)⁴³⁾でTP療法とTC療法の直接比較試験が行われ、2012年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)でその成績が報告された。両群の無増悪期間、生存期間は同等であり、TC療法の非劣性が示された。また、プラチナ製剤使用の有無によるサブセット解析では、TP療法がTC療法を全生存期間中央値で有意に延長している結果(23.2 vs. 13.0 カ月(HR 1.57; 95% CI 1.06~2.32))も示された。表4にNCCNガイドラインに記載されている再発癌に対するレジメンを示した。

本年2月に再発子宮頸癌に対する化学療法の新たな展開と期待されているGOG 240試験の中間解析結果が米国National Cancer Institute(NCI)からNCI Press Releaseとして発表された⁴⁴⁾。本試験は、子宮頸癌IVB期、再発、遺残例を対象とした第Ⅲ相試験でTP療法±ベバシズマブ(15mg/kg, 3週ごと)の2群とパクリタキセル+トポテカン療法±ベバシズマブ(15mg/kg, 3週ごと)の2群、計4群の比較試験である。本試験で2つのクリニカルクエスションに対する答えが期待されていた。ひとつは「パクリタキセル+トポテカン療法がTP療法を上まわる生存期間延長効果を示すか」であり、今回の解析でパクリタキセル+トポテカン療法がTP療法を上まわる結果は認められなかった。もうひとつは、「分子標的薬であるベバシズマブによる生存期間延長効果」であった。生存期間中央値に関して、非投与群13.3カ月、投与群17.0カ月であり投与群で有意に生存期間中央値が延長していた。有害事象に関しては、投与群に非投与群に比べ高頻度であることも報告されたが、これまでに行われた臨床試験において報告されたものと同等であった。詳細なフルデータの報告は今年のASCOでなされる予定とのことである。

Ⅲ. おわりに

子宮頸癌に対する術前・術後化学療法、CCRT、再発癌に対する化学療法を解説してきた。シスプラチンの登場に始まり、さまざまな薬剤が臨床試験に組み込まれてきた。1999年にはNCIからCCRTに関するclinical alertが配信され局所進行子宮頸癌治療に大きな転換をもたらした。それから10余年、子宮頸癌においても分子標的薬を用いた第Ⅱ相、第Ⅲ相試験が行われる時代になってきた。今後の展開が期待される。

この論文に関連して開示すべき利益相反状態はありません。

文献

- 1) 婦人科腫瘍委員会第52回治療年報. 日産婦誌 2013; 65: 128—190
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Cervical Cancer Version 2. 2013: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#cervical (accessed 2013. 1.20)
- 3) 日本婦人科腫瘍学会編. 子宮頸癌治療ガイドライン 2011年版. 東京: 金原出版, 2011
- 4) Benedetti Panici P, Scambia G, Greggi S, Di Roberto P, Baiocchi G, Mancuso S. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study. *Obstet Gynecol* 1988; 7: 344—348
- 5) Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, Itamochi H, Kanamori Y, Terakawa N. The role of neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with cisplatin and bleomycin for locally advanced cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 255—259
- 6) Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, Snaidas L, Vighi S, Gomez Rueda N, di Paola G. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 1997; 67:

- 61—69
- 7) Sardi JE, Sananes CE, Giaroli AA, Bermudez A, Ferreira MH, Soderini AH, Snaidas L, Guardado N, Anchezar P, Ortiz O, Di Paola GR. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 441—450
 - 8) Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, Tseng CJ, Tsai CS, Chang JT, Lin CT, Chang HH, Chao PJ, Ng KK, Tang SG, Soong YK. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1740—1747
 - 9) Napolitano U, Imperato F, Mossa B, Framarino ML, Marziani R, Marzetti L. The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (Ib-IIIb): a long-term randomized trial. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 51—59
 - 10) Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E, O'Connor D. 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
 - 11) Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Dec 12; 12: CD007406
 - 12) Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003 Nov; 39: 2470—2486
 - 13) Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, Park NH, Song YS, Behtash N, Kamura T, Cai HB, Kim JW. 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
 - 14) Lahousen M, Haas J, Pickel H, et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 196—201
 - 15) Iwasaka T, Kamura T, Yokoyama M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma: a comparison with effects of adjuvant radiotherapy. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 977—981
 - 16) Takeshima N, Umayahara K, Fujiwara K, et al. Treatment results of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for intermediate- and high-risk stage IB-IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 618—622
 - 17) Hosaka M, Watari H, Takeda M, et al. Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Surg Oncol* 2012; 105: 612—616
 - 18) Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. 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
 - 19) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144—1153
 - 20) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao SY. 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
 - 21) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, Walker JL, Gersell

- D. 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
- 22) Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, Rotman M, Gershenson D, Mutch DG. 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
 - 23) Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, Insalaco S; Gynecologic Oncology Group. 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
 - 24) Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD002225
 - 25) Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, Fung MF, Browman G; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gynecology Disease Site Group. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer—a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14: 203—212
 - 26) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. 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 Dec 10; 26(35): 5802—5812
 - 27) Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, Oguchi M, Mikami M, Takizawa K; Cervical Cancer Vulva Cancer Committee of the Japanese Gynecologic Oncology Group. Feasibility and acute toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) with high-dose rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) and 40-mg/m² weekly cisplatin for Japanese patients with cervical cancer: results of a Multi-Institutional Phase 2 Study (JGOG1066). *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1420—1426
 - 28) Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, Oguchi M, Mikami M, Takizawa K; Cervical Cancer (Vulva Cancer) Committee of Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer: efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 211—216
 - 29) Einstein MH, Novetsky AP, Garg M, Hailpern SM, Huang GS, Glueck A, Fields AL, Kalnicki S, Goldberg GL. Survival and toxicity differences between 5-day and weekly cisplatin in patients with locally advanced cervical cancer. *Cancer* 2007; 109: 48—53
 - 30) National Cancer Institute. “Clinical Trials (PDQ®)”. Tri-weekly cisplatin based chemoradiation in locally advanced cervical cancer. http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=735310&version=HealthProfessional&protocols_earchid=11389140 (accessed 2013.1.20)
 - 31) National Cancer Institute. “Clinical Trials (PDQ®)”. Randomized trial between weekly and 5 day 3 weekly cisplatin for cervical cancer. http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=574627&version=HealthProfessional&protocol_searchid=11389140 (accessed 2013.1.20)
 - 32) National Cancer Institute. “Clinical Trials (PDQ®)”. Concurrent Chemoradiotherapy With Weekly Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy With Weekly Cisplatin and Paclitaxel in Locally Advanced Carcinoma Cervix. http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=733808&version=HealthProfessional&protocols_earchid=11389140 (accessed 2013.1.20)
 - 33) Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P,

- Hameed S, Blair JM, Barraclough H, Orlando M. 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
- 34) National Cancer Institute. “Clinical Trials (PDQ®)”. Cisplatin and Radiation Therapy With or Without Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=706698&version=HealthProfessional&protocolsearchid=11389140> (accessed 2013.1.20)
- 35) National Cancer Institute. “Clinical Trials (PDQ®)”. Cisplatin and Radiation Therapy With or Without Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=706698&version=HealthProfessional&protocolsearchid=11391497> (accessed 2013.1.20)
- 36) Pectasides D, Fountzilas G, Papaxoinis G, Pectasides E, Xiros N, Sykietis C, Koumarianou A, Psyrri A, Panayiotides J, Economopoulos T. Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 777—781
- 37) Benjapibal M, Thirapakawong C, Leelaphatanadit C, Therasakvichya S, Inthasorn P. A pilot phase II study of capecitabine plus cisplatin in the treatment of recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Oncology* 2007; 72: 33—38
- 38) Kosmas C, Mylonakis N, Tsakonas G, Vorgias G, Karvounis N, Tsavaris N, Daladimos T, Kalinoglou N, Malamos N, Akrivos T, Karabelis A. Evaluation of the paclitaxel-ifosfamide-cisplatin (TIP) combination in relapsed and/or metastatic cervical cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1059—1065
- 39) Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1079—1085
- 40) Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP, Spannuth WA, Gold MA. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 299—303
- 41) Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV; Gynecologic Oncology Group Study. 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
- 42) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, Benda J, Cella D. 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
- 43) Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in Stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505). *J Clin Oncol* 2012; 30[Suppl.; abstr 5006]:
- 44) National Cancer Institute. News. Bevacizumab significantly improves survival for patients with recurrent and metastatic cervical cancer. <http://www.cancer.gov/newscenter/newsfromnci/2013/GOG240> (accessed 2013.2.9)

Chemotherapy for Carcinoma of the Uterine Cervix; Neoadjuvant/Postsurgical Chemotherapy, Concurrent Chemoradiotherapy and Chemotherapy for the Recurrent Disease

Yutaka NAGAI

Department of Obstetrics and Gynecology, University of the Ryukyus Hospital, Okinawa

Key words: Carcinoma of the uterine cervix, Chemotherapy, Concurrent chemoradiotherapy
