

<p>(p14) 8.2.1. 化学療法により予期される薬物有害事象 2. その他の副作用</p>	<p>皮質盲(0.1%未満)、(6)脳梗塞(0.1%未満)、(7)血栓性微小血管症(0.1%未満)、(8)心筋梗塞、うっ血性心不全(0.1%未満)、(9)溶血性貧血(0.1%未満)、(10)間質性肺炎(0.1%未満)</p> <p>消化器 1%未満：イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、消化管出血、口角炎、急性膵炎 循環器 1%未満：動悸、頻脈、心房細動、心電図異常、レイノー様症状 その他 1%未満：眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛</p>	<p>質盲(0.1%未満)、(6)脳梗塞(0.1%未満)、(7)溶血性尿毒症候群(0.1%未満)、(8)心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈(0.1%未満)、(9)溶血性貧血(0.1%未満)、(10)間質性肺炎(0.1%未満)、(11)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(0.1%未満)、(12)劇症肝炎(0.1%未満)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(0.1%未満)、(13)消化管出血(0.1%未満)、消化性潰瘍(0.1%未満)、消化管穿孔(0.1%未満)</p>	<p>ホルモン不適合分泌症候群、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔」の追記</p>
<p>(p15) 9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール (全検査に共通)</p>	<p>末梢血算、血液生化学</p>	<p>赤血球数、CRP の削除</p>	<p>最新の添付文書を参照し 「消化器：消化管出血、急性膵炎 循環器：心房細動」の削除。 「消化器：口角炎 電解質：テタニ様症状 その他：脱水」の追記 削除</p>
<p>(p15) 9.1. 登録前評価項目</p>	<p>クレアチニン・グリアラランスの項目追記</p>	<p>記載漏れのため追記</p>	<p>記載漏れのため追記</p>
<p>(p15) 9.2. 治療期間中の検査評価</p>	<p>9.2.1. 週1回評価する安全性評価項目 (化学放射線療法群は週1回、化学療法のみ群は2週に1回)</p>	<p>9.2.1. 化学放射線同時併用療法群 (A群) は週に1回、化学療法単独群 (B群) は2週に1回検査を実施する。ただし、化学療法実施前の検査は、投与5日前から投与当日 (ただし投与前) の間の検査値を許容する。 なお、化学放射線同時併用療法群が放射線治療を終了し、化学療法のみになった場合は、化学療法単独群と同じ間隔で検査を実施してよい。</p>	<p>表記の修正</p>
<p>(p16) 9.2.2. 全プロトコール治</p>	<p>9.2.2. コース毎および全コース終了時に評価する安全性評価項目</p>	<p>9.2.2. 全プロトコール治療終了/中止時に評価する項目</p>	<p>訂正</p>

<p>療 終了／中止時に評価する 項目</p>	<p>(p16)9.2.3.有効性評価 項目</p>	<p>胸部 CT 上腹部・骨盤 CT</p> <p>・・・延長理由と期限を明記し、評価部会に承認を求め、担当医師および分担当研究者は、協力して患者の診察および追跡調査を行う。診察は原則としてはじめの6ヵ月は1-2ヵ月1回、その後は3-4ヵ月に1回、3年目以降は、半年に1回以上とする。</p>	<p>胸部 X-P (2方向)：肺野条件 上腹部・骨盤 CT または MRI</p> <p>・・・延長理由と期限を明記し、効果完全性評価委員会に承認を求め、担当医師および分担当研究者は、協力して患者の診察および追跡調査を行う。診察は原則としてプロトコル治療終了／中止後はじめの6ヵ月は1-2ヵ月1回、その後は3-4ヵ月に1回、3年目以降は、半年に1回以上とする。なお、検査は年に1～2回原則として実施することとする。</p> <p>追跡期間の安全性評価は、医師による客観的評価と患者自身による主観的評価を行う。患者による主観的評価は、年1回患者に所定の書式を用いてアンケート調査を行う(添付資料12)。調査結果は速発性有害事象の判定に加味して、追跡調査用紙に記載する。</p>	<p>MRI でも撮影も可能なため追記</p>
<p>(p17)9.3.1.治療終了／中止後の安全性評価</p>	<p>9.3.1. 治療終了後の安全性評価 最終化学療法終了後 3 ヶ月間は”NCI-CTC：NCI Common toxicity index”、その後の追跡期間中”RTOG/EORTC” Morbidity Scoring System に従いスコアリングを行い・・・</p>	<p>9.3.1. 治療終了／中止後の安全性評価 プロトコル治療開始後 90 日間は”NCI-CTC：NCI Common toxicity index”、91 日以降の追跡期間中は”RTOG /EORTC” Morbidity Scoring Scheme に従いスコアリングを行い・・・ 患者による主観的評価は、自覚症状の有無とその症状が日常生活に及ぼす支障の程度を記載してもらう。調査項目は、 1) 排尿障害 2) 排便障害 3) 下肢・外陰浮腫 4) 浮腫に対する治療の有効性とする。</p>	<p>追記、訂正</p>	

<p>(P17)9.3.1.治療終了／中止後の安全性評価3)画像診断</p>	<p>追跡期間終了まで6ヶ月に1回程度CTによる腹部・骨盤部位の画像診断</p>	<p>追跡期間終了まで6ヶ月に1回程度CTおよびMRIによる腹部・骨盤部位の画像診断</p>	<p>MRIの追記</p>
<p>(P18)スタディーカレンダー</p>	<p>評価スケジュールに基づいて変更</p>	<p>評価スケジュールに基づいて変更</p>	<p>削除、追記</p>
<p>(P19)データ収集</p>	<p>10.1.記録用紙の種類と提出期限 1)登録適格性確認票(白)ー電話登録の場合、登録翌日までにデータセンターにFAX 2)治療前記録用紙(青)ー登録後2週間以内 3)治療経過記録用紙ープロトコール治療中止終了後4週間以内 3)-1 化学療法(黄) 3)-2 放射線療法(黄) 3)-3 急性毒性(黄) 3)-4 効果判定(黄) 4)追跡調査用紙(赤)ー追跡調査依頼書に記載された期限内に “1)登録適格性確認票”は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。 “2)治療前記録～3)治療経過記録”は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名、患者イニシャルなど)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後5日経過しても郵送されなかった場合は、再発行可能なためデータセンターに電話等で連絡すること。 4)追跡調査”はデータセンターで行われるモニタリング、あるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。</p>	<p>登録適格性確認票はあらかじめプロトコールとともに北里データセンターから各施設に配布される。治療前記録用紙、治療経過記録用紙、追跡調査用紙は登録後、データセンターから郵送される。 1)登録適格性確認票(白)資料2ー症例登録センターにFAX 登録センターにFAX 2)治療前記録用紙(青)資料4ー登録後2週間以内 ー登録後2週間以内 3)治療経過記録用紙ー各コース終了、終了後2週間以内 ー各コース終了、終了後2週間以内 3)-1 化学療法(黄)資料5 3)-2 急性毒性(黄)資料6 3)-3 放射線療法(黄)資料7 3)-4 中止・終了報告(黄)資料8 4)追跡調査用紙(赤)資料9ー追跡調査の時期にすみやかに北里データセンターへ提出すること。</p>	<p>“重篤な有害事象”・・・施設研究責任者は北里データセンター 研究事務局→北里データ</p>

報告	務局／研究代表者へ報告する。報告書式は資料10-11を利用する。	タセンターへ報告する。北里データセンターはすみやかに研究事務局へ報告を行う。報告書式は資料10-11を使用する。	タセンターへ変更 北里データセンターはすみやかに研究事務局へ報告を行う。を追記。
(p 20) 11.2.施設研究責任者の報告義務と報告手順	研究事務局	北里データセンター	変更
(p 20) 研究代表者／研究事務局の責務	11.3.3. 定期モニタリングにおける有害事象の検討		削除
(p 22) 12.2.4.有害事象の発生割合	早期有害事象 上記以外の有害事象(毒性)については、・・・原則として発生割合は集計しない。		削除
(p 22) 13.統計的事項	13.1.主たる解析と判断規準 13.2.予定登録数・登録期間・追跡期間 13.3.中間解析と試験の早期中止 13.3.1 中間解析の目的と時期 13.3.2.中間解析の方法		削除、追記 中間解析は1回行うことの明記。および症例数設定の根拠を追記した。
(p 25) 14.2.インフォームドコンセント		5)試験デザイン の追記	
(p 25) 14.3.プライバシーの保護と患者識別	施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかんにかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。	登録患者の氏名は参加施設から北里データセンターへ知らざれることはない。登録患者の同意や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシヤル、年齢、あるいは患者識別コード(該当時のみ)を用いて行われ、患者名など第三者が当該施設の職員やデータベースの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。 施設、北里データセンター、・・・	追記
(p 25) 14.5.1. 試験参加開始時の承認	IRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターはIRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設コーディネー	IRB 承認が得られた場合、各施設からIRB承認文書のコピーを北里データセンターへFAX送付する。 IRB 承認文書原本は各施設が保管、FAXは北里デ	訂正 「14.6.2 プロトコル

	ターが保管、コピーは研究事務局が保管する。	ータセンターが保管する。	改正／改訂時の施設IRB承認も同様に訂正
(p26) 15.1.1.モニタリングの項目	<input type="checkbox"/> 重篤な有害事象：群／施設	<input type="checkbox"/> 重篤な有害事象：群	「施設」の削除
(p27) 15.1.2. 有害事象の許容範囲	「有害事象の許容範囲」		削除
(p27) 15.2.施設訪問監査	記録用紙記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等を監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って行う。	記録用紙記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等を行う。	削除
(p27～29) 研究組織		「放射線治療研究事務局」「外科手術研究事務局」「臨床試験審査委員会/効果・安全性評価委員会の連絡先」の削除 「モニタリング委員会」「監査委員会」 「症例登録センター」の追記	

変更箇所	第1版	第2版	変更内容・理由
(資料1～11)	資料1. 説明文書 資料2. 同意書 資料3. 登録適格性確認票 (白) 資料4. 治療前記録用紙 (青) 資料5. 治療経過記録用紙 (化学療法) (黄) 資料6. 治療経過記録用紙 (放射線療法) (黄) 資料7. 治療経過記録用紙 (急性毒性) (黄) 資料8. 治療経過記録用紙 (治療効果判定) (黄) 資料9. 追跡調査用紙 (赤)	資料1. 同意説明文書・同意書 資料2. 登録適格性確認票 資料3. 登録結果のお知らせ 資料4. 治療前記録用紙 (青) 資料5. 治療経過記録用紙 (化学療法) (黄) 資料6. 治療経過記録用紙 (急性毒性) (黄) 資料7. 治療経過記録用紙 (放射線療法) (黄) 資料8. 治療経過記録用紙 (中止・終了報告) (ピンク) 資料9. 追跡調査用紙 (ピンク)	資料内容の変更 資料番号および資料名称の変更 「患者名、生年月日、患者住所・本籍」の削除

	資料10. 有害事象 急送一次報告書 資料11. 有害事象 報告書 (白) 資料11. 有害事象 報告書 (二次、三次、通常、追加) (白)	資料10. 有害事象 急送一次報告書 資料11. 有害事象 報告書 (2次、3次、通常、追加)	
(資料12) 婦人科腫瘍術後の副作用に関するアンケート調査	本アンケート結果の分析をすることで、下肢のむくみや副作用が患者様の日常生活にどのような影響を及ぼしているかを明らかにし、今後、リンパ節郭清を受けられる患者様の生活への影響を最小限にするための援助のあり方について検討するために行われるものです。 記載日 200()年()月()日 1. 氏名 2. 生年月日 19()年()月()日 3. 子宮腫瘍による手術日 200()年()月()日 4. 術後放射線治療の有無 (有・無)	このアンケートは年1回のペースでご記入いただきます。本アンケート結果の分析をすることで、下肢のむくみや副作用が患者様の日常生活にどのような影響を及ぼしているかを明らかにするために行われるものです。	アンケート実施の説明文書の変更
	記載日 200()年()月()日 1. 治療施設 2. 患者識別コード 3. イニシャル 姓・名 ()年 年齢 歳	記載日 200()年()月()日 1. 治療施設 2. 患者識別コード 3. イニシャル 姓・名 ()年 年齢 歳	氏名、生年月日、手術日、放射線治療の有無の削除 治療施設名、識別コード、イニシャル、年齢の追記
(資料20) ヘルシンキ宣言	2002年10月、米国、WMA ワシントン総会で第29項目明確化のための注釈を追記	2002年10月、米国、WMA ワシントン総会で第29項目明確化のための注釈を追記	

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

III. 研究成果の刊行に関する一覧

著書

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ
宇野 隆, 伊東久夫	子宮頸癌術後照射の適応と方法・治療結果について教えてください。	渋谷 均 笹井啓資	放射線治療（専門医に聞く最新の臨床）	中外医薬社	東京	218-220
宇野 隆, 伊東久夫	子宮頸部断端癌の治療について教えてください。	渋谷 均 笹井啓資	放射線治療（専門医に聞く最新の臨床）	中外医薬社	東京	221-222

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uno T, Ito H, et al	Postoperative pelvic radiotherapy for cervical cancer patients with positive parametrial invasion.	Gynecol Oncol	96	335-340	2005
Mitsubishi A, Ito H, et al	Phase I study of daily cisplatin and concurrent radiotherapy in patients with cervical carcinoma.	Gynecol Oncol	96	194-197	2005
Kawata T, Ito H, et al	G2 chromatid damage and repair kinetics in normal human fibroblast cells exposed to low- or high-LET radiation.	Cytogenet Genome Res	104	211-215	2004
Masumoto N, Fujii T, et al	Dominant human papillomavirus 16 infection in cervical neoplasia in young Japanese women; study of 881 outpatients.	Gynecol Oncol	94	509-514	2004
Ueda M, Ueki K, et al	Conservative excisional laser conization for early invasive cervical cancer	Gynecol Oncol	95	231-234	2004
Umesaki N, Fujii T, et al	Phase II study of irinotecan combined with mitomycin-C for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix: the JGOG study.	Gynecol Oncol	95	127-132,	2004

Kimura F, Kuramoto H, et al	PTEN immunohistochemical expression is suppressed in G1 endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus.	J Cancer Res Clin Oncol	130	161-168	2004
山口聡、西 村隆一郎、 他	子宮頸癌に対する術前化学療法(NAC)は予後改善に有効か？	産婦人科治療	88:1	8-16	2004
宇野 隆、 伊東久夫、 他	子宮頸癌 3.ハイリスク症例に対する後療法には adjuvant radiotherapy か adjuvant chemotherapy か - adjuvant radiotherapy + chemotherapy の立場から	産科と婦人科		印刷	2005

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床 研究事業）
IV. 研究成果の刊行物・別冊

放射線治療

専門医にきく最新の臨床

● 澁谷 均 笹井啓資 小久保雅樹 ●
編集



中外医学社

5. 術後照射の適応と方法・治療結果について教えてください。

■ 回答 ■

宇野 隆・磯部公一・伊東久夫

子宮頸癌に対する術後放射線治療は、主として、術後の病理組織学的検索をもとに、予後不良とされる因子をもつ症例を選んで、経験的に施行されてきた。そのため、術後照射の有用性を支持する根拠のほとんどは、遡及的研究結果によるものであり、よく計画された前向き臨床試験の結果に基づくレベルの高いエビデンスは少ない。したがって、術後照射を行うことによって最終的に患者の予後が改善するかどうかは、いまだ明らかではない。

A. 術後照射の適応

欧米では、IIB期は手術対象外の進行例と考えられており、術後照射は「再発危険因子をもつIIAまでの早期例に対する術後補助療法」と位置づけられている。つまり、術後照射の有用性についての多くの議論は、IB～IIAまでの早期例を対象として進められてきた。一方、日本では、IIB期までは切除対象とされる場合がほとんどであり、「病期は問わず手術後に行われる放射線照射」という考え方である。

術後の再発危険因子は、切除後の病理組織学的所見と再発様式とを対比することによって遡及的研究で抽出されてきた。腫瘍径、骨盤リンパ節転移、リンパ節転移の個数、筋層浸潤の程度、脈管侵襲、病理組織型、分化度など様々な因子があげられてきた。これらのうち、最も重要な予後因子は、骨盤内リンパ節転移の有無であるとされている。IB期における、骨盤内リンパ節転移陰性群の5年生存率は85～90%と良好であるのに対して、転移陽性群では50～60%程度と明らかに予後不良である。なお、切除断端陽性を再発危険因子に含めているかどうかは研究ごとにまちまちであり、注意が必要である。

IB～IIA期子宮頸癌に対する術後放射線照射の適応は、上述のような再発危険因子を症例ごとに検討したうえで決定する必要がある。近年、これらの因子を組み合わせで検討することで、放射線照射を必要としない症例、術後照射によって骨盤内制御率が上昇し、ひいては予後の向上につながる可能性のある症例、および全身化学療法を併用すべき症例に分類する努力がなされている。Gynecologic Oncology Group (GOG) の基準によれば、骨盤リンパ節転移が陰性で、腫瘍径が4cm未満、リンパ管侵襲がなく、筋層浸潤が1/3未満のものは、骨盤内再発の可能性がきわめて低いとされ、術後照射の適応外とされる。骨盤リンパ節転移陰性の症例のうち、リンパ管侵襲があるものでは、間質浸潤が外側1/3におよぶ、中間1/3で腫瘍径が2cm以上、内側1/3までで腫瘍径が5cm以上、のいずれかの場合、あるいは、リンパ管侵襲がないものでは、腫瘍径が4cm以上かつ間質浸潤1/3以上の場合は、根治術後の経過観察のみでは、骨盤内制御率が不十分とされ、これらを中等度再発危険因子群としている(表1)。GOGでは広汎子宮全摘術および骨盤リンパ節郭清が行われたIB期子宮頸癌の中等度再発危険因子群に対して、術後骨盤照射の有用性を検討するランダム化比較試験を行った(GOG 92)。照射群では再発率が47%減と有意に低下し、2年無再発率は

表1 Gynecologic Oncology Groupによる中等度再発危険因子群

脈管侵襲	筋層浸潤	腫瘍径
あり	外側1/3	すべて
あり	中間1/3	2cm以上
あり	内側1/3	5cm以上
なし	中間1/3以上	4cm以上

照射群88%に対して非照射群79% ($p = 0.008$)であった¹⁾。この研究により、中等度再発危険因子群では骨盤照射によって再発率が有意に低下することが示された。しかし、この試験には、経過観察が不十分で生存率の解析がまだ行われていない。術後例にもかかわらず客観性を欠く術前の双合診で決定された腫瘍径を用いた、放射線治療のコンプライアンスが低い、減少したものの骨盤再発が照射群で13%とまだ高かった、消化管障害、下肢の浮腫など重要な晩期有害事象について検討されていないなどの様々な問題点があった。したがって、今のところ、中等度再発危険因子群に対して術後骨盤照射が有用であるかどうかについてのエビデンスは充分ではない。

一方、骨盤リンパ節転移陽性例では、遠隔転移出現の可能性が高く、術後照射を行っても、他の因子によって術後照射が施行されたリンパ節転移陰性群と比較して、生存率は有意に低い。米国では、骨盤リンパ節転移陽性例を85%含むIA2～IIA期の再発危険因子群を対象とした大規模なランダム化比較試験 (SWOG 8797) が行われた。全身化学療法としてCDDPと5-FUの同時併用による化学放射線療法群で4年生存率が81%であり、術後照射単独群の71%を有意に上回った²⁾。術後の治療方針の違いが生存率に有意な差をもたらすことを示した最初の大規模な前向き研究となった。しかし、この試験では、有用性の証明されていない骨盤照射が両群に施行されていた。化学放射線療法群は補助化学療法単独群とも比較される必要があった。さらに、この研究での照射法は1回1.7Gy週5回 (週間線量8.5Gy) で、通常よりも治療期間の長くなるものであった。また、骨盤リンパ節転移以外の因子でエントリーされた症例や、癌遺残症例も含めていた。したがって、この試験の結果だけからは、対象とした症例すべてに術後化学放射線療法が標準治療となるとはいいい切れない。

B. 治療法

術後放射線治療は、傍大動脈リンパ節領域を含めて照射する場合以外は、基本的に全骨盤照射が行われる。手術標本で腔断端の切除が不十分と判断された場合には、断端への腔内照射を併用する場合がある。

全骨盤照射の照射野は、根治照射の場合と同様である。腔および傍子宮結合織の切除断端と、すでに郭清された骨盤内リンパ節領域が照射野に含まれる。上縁は第5腰椎上縁、下縁は閉鎖孔下縁、左右の外側は小骨盤腔から1.5～2cm外側とした照射野となる。症例によって、下縁は腔断端の高さに対応させて、その下方マージンをもたせる。治療装置は、直線加速器 (リニアック) を使用し、通常10MV以上の高エネルギー X線 で治療する。線量投与方法は、1回1.8～2.0Gy、週5回法にて総線量45～50Gy程度が基本であるが、1回2.3～2.5Gy、週4回法で治療する施設もある。また、小腸線量を低減するために、前後対向二門ではなく、腹臥位で四門照射を用いる施設もある。四門照

射の場合は、特に、側方からの照射野における、前方（外腸骨リンパ節領域）および後方（仙骨子宮靱帯にそった腫瘍の後方進展が存在した場合）の-margin設定に注意が必要である。

根治術後の骨盤内リンパ節転移陽性例、特に総腸骨リンパ節など高位のリンパ節転移陽性群に対して、予防的な傍大動脈リンパ節照射が推奨されてきた。しかし、この領域に再発する可能性の高い症例では、予後に影響する因子は、むしろ他臓器への転移の出現と考えられていて、骨盤照射と全身化学療法を同時併用する方向にある。したがって、現在、傍大動脈リンパ節領域への放射線治療は、臨床的あるいは病理組織学的に転移が陽性である症例に限局されつつある。

C. 治療成績

術後照射の治療成績は、対象とする病期、予後因子により幅がみられ、5年生存率はIB～IIA期で70～85%、IIB期で60～70%である。

- 文献
- 1) 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: 177-83.
 - 2) Peters III WA, Liu PY, Barrett II 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: 1606-13.

6. 子宮頸部断端癌の治療について教えてください。

■ 回答 ■

宇野 隆・磯部公一・伊東久夫

子宮筋腫などの良性疾患に対する腔上部切断術の施行後、残存した子宮頸部に子宮頸癌が発症した場合を子宮頸部断端癌という。一般の子宮頸癌とは、病理組織学的な違いあるいは放射線感受性などの違いは全くなく、病期の決定法も同じである。治療方針は、子宮頸癌に準ずる。しかし、先行する手術による腸間癒着、子宮傍組織の線維化などがあるため、手術は困難である場合が多い。また同様に、消化管の癒着により、放射線治療による有害事象発症の可能性が通常より高くなるとされている。特に、腔内照射においては、子宮腔内線源（タンデム）が十分に挿入できないという大きな制約がある点に、十分な注意が必要である。

A. 放射線治療法

子宮頸部断端癌に対する放射線治療の基本は、外部照射と腔内照射の併用とされる。しかし、これらをどのように組み合わせるのがよいかについては、一般の子宮頸癌の場合とは違って明瞭な治療指針がない。症例によっては、腔内照射よりも組織内照射で治療を行う方が、適切な場合があると思われる。したがって、標準的治療法は存在せず、腫瘍の大きさ、進展範囲、周辺正常組織の被曝線量などを評価しながら、患者ごとに個別化した治療を行うべきである。

1) 外部照射

外部照射は、一般に全骨盤照射を行う。照射方法、X線エネルギー、標的体積などは子宮頸癌の場合と全く同様である。1回1.8～2.0Gy、週5回の通常分割法で、総線量50Gy程度とする。高線量率治療が主体である日本では、外部照射の適切な時期に中央遮蔽をおくのが一般的である。ただし、腔内照射における線量分布は、一般の子宮頸癌の場合のような良好なものが期待できない場合がほとんどである。したがって、中央病変に対する線量は、外部照射からの比率を高くすることが多い。

2) 腔内照射

a) 線量評価法

腔内照射については、推奨される照射法はもちろん、その評価点についても一定の見解はない。充分な子宮腔内線源長がとれない以上、いわゆるマンチェスター法のA点近傍では線量勾配がより急峻となる。したがって、A点を線量評価点とすることは適切ではない。そもそもマンチェスター法に準じた線源配置がほぼ不可能であることから、線量評価点としてA点を用いることには明らかな矛盾がある。したがって、子宮頸癌の治療に準ずるとしながらも、子宮頸部断端癌に対する小線源治療の方法は、全く異なる治療であると認識するべきである。子宮頸部断端癌に対する腔内照射における線量は、画像上描出される腫瘍容積内の最低線量など、実際に腫瘍に投与されている線量を考慮して評価すべきである。

b) 至適線量と分割法

今のところ、子宮頸部断端癌に対する治療の指標となるような至適線量と分割法は示されておらず、個々の症例ごとの個別化が必要である。腔内照射で投与可能な線量は、子宮腔内線源長に依存する。子宮腔内に線源が全く入らないような場合は、腔内線源（オボイド）のみの照射となり、腫瘍に対する conformity がきわめて悪くなる一方で、直腸・膀胱線量が非常に高くなる。また、A点線量で算出された子宮頸癌の標準治療法をそのまま用いることはできない。組織内照射による子宮頸癌治療例の報告を参考にすると、外部照射（全骨盤照射）30～40Gyと併用する場合は、高線量率換算で腫瘍線量20～30Gyを4～5分割で投与し、単純加算で計60Gy程度が総投与線量の目安となる¹⁾。

c) 組織内照射

子宮頸部断端癌に対する小線源治療では、腔内照射よりも組織内照射の方が線量分布が優れている。腔内照射と比較すると簡便性が劣るものの、可能であれば、治療の適応について組織内照射に精通した放射線腫瘍医にコンサルトするべきである。

B. その他の治療法

現在、子宮頸癌IB2期以上のほとんどにcisplatinを中心とした化学療法が推奨されている。子宮頸部断端癌のみに限ったエビデンスがあるわけではないが、子宮頸癌治療同様に、外部照射に同時併用で化学療法を行う根拠は充分にあると考えられる。むしろ、外部照射の比率が高く、腔内照射の前に腫瘍の十分な縮小が必要となることから、同時併用化学放射線療法は積極的に検討されるべきであろう。

小線源治療を行うことが不可能な子宮頸癌症例に対して、3次元原体照射などの最新の技術を用いた外部照射、あるいはその化学療法との併用が行われる場合がある。このような治療が子宮頸部断端癌における腔内照射の代替治療となりうるかについては、今後の検討が必要である。

C. 治療成績

治療成績は一般の子宮頸癌と同等とされる。5年生存率はI期が90%、II期が70～80%、III期が50～60%程度とされる²⁾。

- 文 献
- 1) Haie-Meder C, Gerbaulet A, Potter R. Interstitial Brachytherapy in Gynaecological Cancer. In: Gerbaulet A, Potter R, Mazeron JJ, et al, editors. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Brussels: ESTRO; 2002. p.417-33.
 - 2) Stehman FB, Perez CA, Kurman RJ, et al. Uterine Cervix. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.841-918.



Postoperative pelvic radiotherapy for cervical cancer patients with positive parametrial invasion

Takashi Uno^{a,*}, Hisao Ito^a, Koichi Isobe^a, Yuko Kaneyasu^b, Naotake Tanaka^c, Akira Mitsuhashi^c, Kiyomi Suzuka^c, Koji Yamazawa^c, Naoyuki Shigematsu^d, Jun Itami^e

^aDepartment of Radiology, Chiba University, Graduate School of Medicine, Inohana 1-8-1, Chuou-ku, Chiba City, Chiba 260-8670, Japan

^bDepartment of Radiology, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

^cDepartment of Obstetrics and Gynecology, Chiba University, Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

^dDepartment of Radiology, Keio University, School of Medicine, Tokyo, Japan

^eDepartment of Radiation Therapy, International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan

Received 20 January 2004

Available online 13 November 2004

Abstract

Objective. To evaluate patterns of failure in cervical cancer patients with histopathologic parametrial invasion treated with postoperative pelvic radiation therapy.

Methods. Records of 117 stages IB–IIB cervical cancer patients with parametrial invasion treated with postoperative radiation therapy from 1985 to 2002 were retrospectively reviewed. Patients were divided into two groups based on status of pelvic lymph nodes. Patterns of recurrence and prognosis by status of pelvic lymph nodes were statistically analyzed.

Results. Status of pelvic lymph nodes had significant impact on both recurrence and survival. Extrapelvic recurrence was observed in 23 of 66 node-positive patients compared with 6 of 51 node-negative patients ($P = 0.005$). Of 66 patients with a positive pelvic lymph node, 18 developed visceral metastases, whereas only three visceral metastases were noted in the 51 node-negative patients ($P = 0.003$). Five-year overall survival in node-positive and -negative patients was 52% and 89%, respectively ($P = 0.0005$). Corresponding rates for recurrence-free survival were 44% and 83%, respectively ($P = 0.0002$). The correlation between nodal metastasis and prognosis was enhanced when node-positive patients were stratified into two groups based on number of positive nodes ($n = 1$ and $n \geq 2$). Five-year recurrence-free survival rates for patients with negative, one positive, and two or more positive nodes were 83%, 61%, and 31%, respectively ($P = 0.0001$).

Conclusions. Extrapelvic recurrence was uncommon in node-negative patients with parametrial invasion. These findings do not support use of systemic therapy for cervical cancer patients with parametrial invasion if pelvic lymph node metastasis is negative.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Cervical cancer; Parametrial invasion; Lymph node; Postoperative radiation therapy

Introduction

Adjuvant therapies for women with International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage IIB cervical cancer have not been widely examined in Western countries because these patients have mainly been treated initially with radical radiotherapy. On the other hand, in Japan, stage IIB cervical cancer patients have been

predominantly treated surgically and receive postoperative adjuvant pelvic irradiation if histopathologic examination confirms parametrial involvement. Eligibility criteria of a recent clinical study for IB–IIA disease (which showed a positive survival effect for adjuvant concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiation therapy) included parametrial tumor invasion [1]. Thus, it is now recommended that patients with parametrial invasion should receive postoperative concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy. However, this group of patients consists of those with and without pelvic lymph node metastasis. Status of

* Corresponding author. Fax: +81 43 226 2101.

E-mail address: unotakas@ho.chiba-u.ac.jp (T. Uno).

pelvic lymph nodes is considered to be one of the most important prognosticators [2–7]. In addition, it is still unclear whether patients with all stages and extents of disease equally benefit from chemotherapy. Therefore, it is still unknown whether this heterogeneous patient group should be uniformly treated with concurrent chemoradiation. Results of our previous study, which included 45 patients with pathologic T2b (pT2b) disease by TNM classification, showed that lymph node status had an obvious impact on development of distant metastasis [8] and thus did not support use of chemotherapy for patients without lymph node metastasis. In order to examine this issue further, in the current study, we reevaluated patterns of failure in stages IB–IIB cervical cancer patients with histopathologic parametrial invasion treated with postoperative pelvic radiotherapy in a larger patient group. The main objective of the present study was to validate or refute our previous speculation that status of pelvic lymph nodes determines the recurrence pattern in patients with parametrial invasion.

Patients and methods

Between April, 1985, and March, 2002, 327 patients with FIGO IB–IIB carcinoma of the cervix received postoperative pelvic radiotherapy at the Chiba University Hospital and three affiliated institutions. Eligibility criteria for the present study included (1) radiotherapy preceded by a class III radical hysterectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy; (2) squamous cell carcinoma; (3) histopathologically confirmed parametrial invasion (pT2b); and (4) dose of pelvic radiotherapy ≥ 40 Gy. A total of 117 patients with pT2b uterine cervical cancer according to the UICC-TNM classification were entered into this study. Patient characteristics are shown in Table 1. Median age was 53 years (range, 27–79). Preoperative FIGO clinical stage

was IB for 17 patients, IIA for 6, and IIB for 94. After surgery, a total of 66 patients (56%) were positive for pelvic lymph node metastasis, 8 of 17 (47%) stage IB patients, 4 of 6 (67%) stage IIA patients, and 54 of 94 (57%) stage IIB patients. Of the 66 node-positive patients, 29 had only one positive node and the remaining 37 had two or more positive nodes. A microscopically positive surgical margin was observed in 32 of 117 (27%) patients. The majority of patients were found to have some degree of lymph-vascular space invasion. The retrospective and multicenter nature of the current study placed some limitations on data available for analysis. In general, preoperative bimanual examination has been performed without any anesthesia in Japan, which limited findings for some patients, especially those for whom the exam was painful or otherwise difficult. In addition, preoperative work-up did not necessarily include magnetic resonance imaging (MRI), especially in the early part of the study period. Furthermore, lesion size was not always accurately cited in the pathology report and variability existed in the direction of sectioning for slide preparation. Thus, it was impossible to determine the greatest tumor diameter objectively. Patients with grossly positive nodes were not included in the present study. However, patients with questionable abnormalities by pelvic CT or those with unknown lymph node status before surgery were eligible.

The radiation therapy techniques have been described previously [8], and they were similar at each institution. In brief, patients were treated with 10–18 MV X-rays from a linear accelerator using anterior and posterior opposing techniques, with the fields encompassing the whole pelvis extending from the lower margin of the obturator foramen to the upper margin of the fifth lumbar vertebra and laterally to at least 1.5 cm outside of the true pelvis. After implementation of a computed tomography (CT) simulator with three-dimensional treatment planning system, patients were predominantly treated with four-field box technique. Anterior and posterior borders of the lateral fields were carefully determined based on preoperative diagnostic imaging studies such as CT and MRI, with an adequate coverage of the pelvic lymph node area and the primary tumor bed. Typically, the anterior margin was placed just anterior to the symphysis pubis and the posterior margin included the anterior aspect of the sacrum. No attempt was made to irradiate paraaortic lymph nodes. A fractional daily dose of 1.8–2.0 Gy at midpoint of the central axis or at beam intersection of central axes to a median total dose of 50 Gy (range, 40–56 Gy) was delivered. Patients with a microscopically positive surgical margin at the lateral parametrium could be treated with a boost field up to a dose of 60 Gy. Brachytherapy was applied for women with microscopic tumor cut-through at the vaginal stump at the discretion of the attending physician. In general, a prescribed dose of 500–1200 cGy at the submucosa 5 mm in one to two fractions was delivered by high-dose-rate machines. No patient received systemic chemotherapy

Table 1
Patient characteristics

No. of patients	117
Age	
Median	53
Range	27–79
Clinical stage	
IB ^a	17
IIA	6
IIB	94
Surgical margin	
Negative	85
Positive	32
Lymph node metastasis	
Negative	51
Positive	66
Dose of irradiation (Gy)	
Median	50
Range	40–56

^a Includes four patients with IB2 disease diagnosed after 1995.

adjunctively. Only six node-positive patients who were treated after 1998 received weekly or daily cisplatin concurrently with pelvic radiotherapy.

Patients were followed every one to 3 months. Mean follow-up of surviving patients was 72 months (range, 6–237 months). Patients were, in general, examined clinically at 1- to 3-month intervals during the first 2 years, at 1- to 6-month intervals for the next 3 years, and yearly thereafter. The diagnosis of recurrence was predominantly based on clinical and radiological findings, with histological confirmation in cases of supraclavicular lymph node metastasis or central vaginal stump recurrence.

Sites of recurrent were divided into pelvis and extrapelvis. Pelvic recurrence was further divided into central and peripheral pelvic wall. Extrapelvic recurrence included paraaortic node recurrence as well as other sites such as supraclavicular lymph nodes and visceral recurrence. For analysis of recurrence pattern, only the site of the first failure, which emerged more than 1 month earlier than recurrence at any other site, was counted. Impact of clinical factors on development of recurrence was examined by chi-square test. A *P* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Overall survival (OS) was measured from date of surgery to death from any cause, with surviving patient follow-up data censored at the last contact date. OS and recurrence-free survival (RFS) were estimated using the method of Kaplan and Meier. Time-to-event distributions were compared using the log-rank test with a statistical significance level of 0.05. All estimated *P* values were two tailed. Late bladder and intestinal complications were graded according to the RTOG/EORTC late radiation morbidity scoring system [9]. Probability of developing leg edema was graded by LENT-SOMA scale [10] and was calculated actuarially. Patients who died of intercurrent disease without experiencing leg edema were censored at the time of death. In calculating leg edema rates, patients who developed pelvic recurrence were excluded.

Results

Patterns of recurrence and impact of clinical factors on recurrence

Thirty-five patients developed recurrent disease in a total of 40 sites. Pelvic recurrence developed in 10 patients, and extrapelvic recurrence developed in 29 patients. Four patients are counted in both categories because they developed recurrent disease in both pelvic and extrapelvic sites simultaneously. None of the clinical factors such as FIGO stage, surgical margin status, and pelvic node status influenced development of pelvic recurrence. Neither FIGO stage nor surgical margin status influenced development of extrapelvic recurrence. In contrast, pelvic node status had significant impact on development of extrapelvic recur-

rence. Sites of recurrence according to pelvic node status are shown in Table 2. Extrapelvic recurrence was observed in 23 of 66 (35%) node-positive patients as opposed to 6 of 51 (12%) node-negative patients (*P* = 0.005). Notably, 18 of 66 (27%) patients with a positive pelvic lymph node developed visceral metastases, whereas only three visceral metastases were noted in 51 node-negative patients (6%) (*P* = 0.003).

Survival and clinical factors

The 5-year OS and RFS rates for all patients were 69% and 61%, respectively. Surgical margin status did not influence either OS or RFS. Clinical FIGO stage (IB–IIA vs. IIB) had marginal impact on both OS and RFS. Five-year OS rates were 80% and 66% in patients with IB–IIA and IIB disease, respectively (*P* = 0.056). Corresponding figures for RFS were 77% and 58% (*P* = 0.067). Pelvic lymph node metastasis had an obvious impact on both OS and RFS. Five-year OS rates for patients with and without pelvic lymph node metastasis were 52% and 89%, respectively (Fig. 1, *P* = 0.0005). Corresponding figures for RFS were 44% and 83% (*P* = 0.0002). This correlation between status of pelvic lymph nodes and prognosis was enhanced when node-positive patients were classified into two groups based on number of positive nodes (*n* = 1 or *n* ≥ 2). Five-year RFS rates for patients with negative, one positive, and two or more positive lymph nodes were 83%, 61%, and 31%, respectively (Fig. 2, *P* = 0.0001). Corresponding figures for OS were 89%, 61%, and 46%, respectively (*P* = 0.0011).

Toxicity

No patient developed a severe life-threatening complication that required surgical intervention during radiotherapy. As for late bladder complications, grade 2 complications were observed in three patients and a grade 3 complication in one patient. Grade 2 intestinal complications requiring conservative treatment occurred in three patients. Grade 3 intestinal complications requiring surgical intervention occurred in two patients. Use of brachytherapy did not influence development of complications. The most

Table 2
Sites of recurrence based on status of pelvic lymph nodes

Node status	Pelvis		Extrapelvis		Total
	Central	Peripheral	PAN	Visceral recurrence	
Negative (<i>n</i> = 51)	1	3 ^a	3	3	10
Positive (<i>n</i> = 66)	2 ^a	4 ^b	6	18 ^c	30
Total	3	7	9	21	40

PAN, paraaortic lymph nodes.

^a One patient had simultaneous extrapelvic recurrence.

^b Two patients had simultaneous extrapelvic recurrence.

^c One patient also had PAN metastasis.

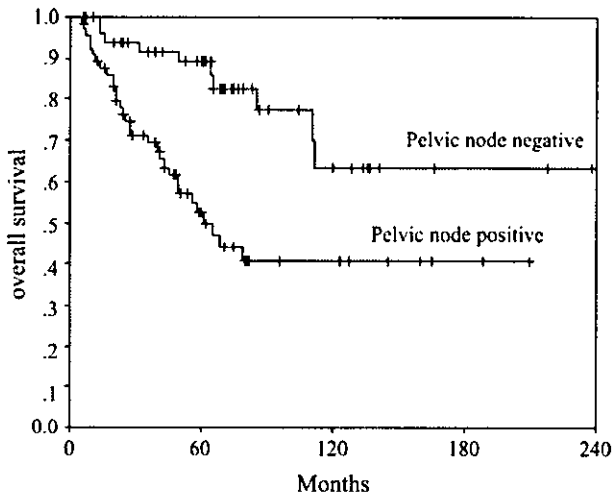


Fig. 1. Kaplan-Meier estimates of overall survival for cervical cancer patients with parametrial invasion based on status of pelvic lymph nodes.

common complication was lymphedema. Because of limitations due to this study's multi-institution retrospective setting, leg edema could be assessed in only 57 patients. Of those, 12 patients developed leg lymphedema with symptomatic edema (grade 2) in four patients and secondary dysfunction (grade 3) in eight. The actuarial probability of suffering leg edema at 3 years was 26%.

Discussion

Women with FIGO stage IIB cervical cancer are considered to have advanced lesions. Even if they can be surgically treated, postoperative histological examination typically reveals various risk factors for recurrence that mandate additional local and/or systemic therapies for the majority of cases. The Milan trial, which compared survival outcome for patients with stages IB–IIA cervical cancer randomized to radiation or radical surgery with selective adjuvant postoperative radiotherapy, showed that the rate of late complications was highest among patients undergoing combined modality therapy with identical survival outcome. Patients staged greater than IIA are not candidates for initial surgery in the United States and Europe because the majority will need postoperative radiotherapy that increases the probability of developing late complications. However, initial surgery for IIB disease is the usual practice in Japan and we believe this practice pattern will continue. Because Japanese women present first at gynecologic clinics, it is gynecologists in most institutions who determine treatment strategy without additional input from radiation oncologists. Most gynecologists consider surgical treatment to be superior to radiotherapy; as a result, the majority of patients with stage IIB cervical cancer have been treated with radical hysterectomy and lymphadenectomy. These patients have also typically received postoperative pelvic irradiation if histopathological examination confirmed pT2b disease or other risk factors.

The concept of postoperative pelvic radiotherapy, therefore, is quite different between the United States/Europe and Japan. In the United States/Europe, postoperative radiotherapy means “adjuvant pelvic radiotherapy for completely resected stages IB–IIA disease” whereas, in Japan, it simply means “radiotherapy after surgery.” Thus, most Japanese postoperative studies include patients with initial FIGO stage IIB disease, for whom initial chemoradiation is now the treatment of choice in the United States/Europe. Comparison of the two different approaches, initial chemoradiotherapy versus surgery followed by adjuvant radiotherapy, is beyond the scope of the present study. One benefit of the latter strategy is that surgical lymph node staging might select the subpopulation of patients who can safely skip chemotherapy.

Based on five recent randomized trials, it has become increasingly clear that concurrent chemoradiation is more effective than radiation alone for most clinical stages of cervical cancer [1,11–14]. Concurrent cisplatin-based chemotherapy with radiation therapy has become the standard of care in advanced cervical cancer and a standard for some patients receiving adjuvant therapy after initial surgery. Eligibility criteria of the adjuvant chemoradiation trial included parametrial invasion [1]. Results of that study suggest that patients with parametrial invasion should undergo postoperative concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy. In the present study, extrapelvic recurrence was dominant in patients with positive pelvic lymph nodes. Thus, systemic therapy should be offered for patients with node-positive pT2b disease.

Many investigators have shown that survival after radical hysterectomy is affected by lymph node status [2–7]. Patients with positive pelvic lymph nodes were placed in the high-risk group in the Gynecologic Oncology Group (GOG) study. Despite the finding that extrapelvic recurrences were dominant in the node-positive group, this did not translate into a decreased survival outcome in our

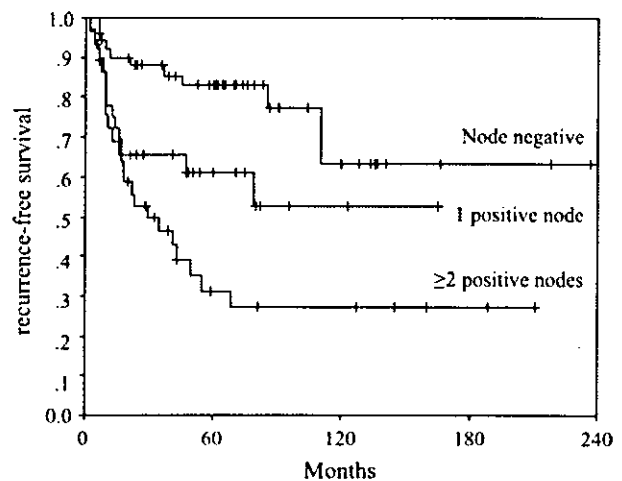


Fig. 2. Kaplan-Meier estimates of recurrence-free survival for patients with negative, one positive, or two or more positive pelvic lymph nodes.

previous study, probably due to the small number of patients [8]. In the present study, which had a larger patient population, pelvic lymph node metastasis had a significant impact on both OS and RFS. There are other primary tumor-related risk factors such as lesion size, depth of stromal invasion, and capillary-lymphatic space invasion. Thomas and Dembo postulated that women with negative nodes but primary tumor-related poor prognostic factors were more likely to develop recurrent disease in the pelvis and therefore might benefit from pelvic irradiation [15]. The randomized study conducted by the GOG demonstrated the efficacy of postoperative pelvic irradiation for patients with IB disease with tumor-related pathologic risk factors other than pelvic lymph node metastasis [16]. Two-year recurrence-free rate in the study was 88% in patients who received pelvic radiotherapy compared with 79% in the surgery alone group ($P = 0.008$). In the present study, only 10 patients developed pelvic recurrence. Although the majority of patients belonged to stage IIB, pelvic control in the present study appears to be identical with findings from other studies that mainly treated patients with stages IB–IIA lesions [1,16–20]. According to the GOG criteria, all node-negative patients in the present study can be allocated to the intermediate-risk group. Therefore, it may be a reasonable extrapolation that adjuvant pelvic irradiation effectively reduces the number of recurrences in women with node-negative pT2b disease. The present results suggest that parametrial invasion per se is not a definitive indication for combined systemic chemotherapy and radiotherapy. Only 6 of 51 node-negative patients developed extrapelvic recurrence as opposed to 23 of 66 node-positive patients. Notably, only 3 of 51 node-negative patients developed visceral metastases. From these data, it appears that parametrial involvement without pelvic lymph node metastasis should not be overestimated as a risk factor for recurrence outside the pelvis. Because the superiority of combined modality therapy in the adjuvant setting was mainly demonstrated in patients with stages IB–IIA disease with lymph node metastasis, there are no relevant data for IIB disease treated with initial radical surgery. Treatment strategies for histopathologically confirmed parametrial invasion in several Eastern countries such as Japan, where patients with IIB cervical cancer are predominantly treated with initial surgery, require further investigation. Results of the present study suggest that adjuvant therapy for pT2b should be tailored according to pathological lymph node status, although this should be confirmed with a prospective study.

In conclusion, the results of the present study strongly support the use of concurrent chemoradiation in node-positive pT2b patients. However, the role of systemic chemotherapy for patients without lymph node metastasis remains questionable. For patients with parametrial involvement without lymph node metastasis, postoperative pelvic radiotherapy can offer both sufficient pelvic control and survival.

References

- [1] Peters III WA, Liu PY, Barrett II RJ, Gordon Jr W, Stock R, Berek JF, 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;18:1606–13.
- [2] Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis Jr JL. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;33:34–9.
- [3] Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastasis in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975;46:507–10.
- [4] Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadji M, Koechli OR, Averette HE. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996;78:1438–46.
- [5] Snijders-Keilholz A, Hellebrekers BW, Zwinderman AH, van de Vijver MJ, Trimbos JB. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with early-stage cervical carcinoma (1984–1996). *Radiother Oncol* 1999;51:161–7.
- [6] Soisson AP, Soper JT, Claarke-Pearson DL, Berchuck A, Montana G, Creasman WT. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage IB and IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990;37:390–5.
- [7] Stock RG, Chen AS, Flickinger JC, Kalnicki S, Seski J. Node-positive cervical cancer: impact of pelvic irradiation and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:31–6.
- [8] Uno T, Ito H, Itami J, Sato T, Minoura S, Yasuda S, et al. Adjuvant pelvic irradiation in patients with pathologic T2b carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2001;12:187–91.
- [9] Perez CA, Brady LW. Quantification of treatment toxicity. In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Second ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p. 51–5.
- [10] LENT/SOMA tables. *Radiother Oncol* 1995;35:17–60.
- [11] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154–61.
- [12] Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137–43.
- [13] Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144–53.
- [14] Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler Jr WC, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages 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;17:1339–48.
- [15] Thomas GM, Dembo AJ. Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1991;1:1–8.
- [16] Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. 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;73:177–83.
- [17] Hart K, Han I, Deppe G, Malviya V, Malone Jr. J, Christensen C, et al. Postoperative radiation for cervical cancer with pathologic risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:833–8.
- [18] Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Ng KK, Chang TC, Tseng CJ, et al. Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative