

Radiotherapy and chemoradiation of cervical cancer patients

Radio- i radiochemioterapia chorych na raka szyjki macicy

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 2 (4) 2008

Review article/Artykuł poglądowy

JERZY JAKUBOWICZ¹, KRZYSZTOF URBAŃSKI¹, PAWEŁ BLECHARZ¹, PIOTR SKOTNICKI²

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. med. Krzysztof Urbański

² Klinika Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy Mituś

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Jerzy Jakubowicz

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

31-115 Kraków, ul. Grancarska 11, Poland

tel. kom.: 602 211 449; e-mail: z5jakubo@cyf-kr.edu.pl

Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 1337/1169

Tables/Tabele 0

Figures/Ryciny 0

References/Piśmiennictwo 50

Received: 23.03.2008

Accepted: 02.05.2008

Published: 10.06.2008

Summary

Based on literature data, we present herein an efficacy analysis of primary radiotherapy, radiotherapy combined with neo- or adjuvant chemotherapy and a simultaneous chemoradiation of cervical cancer patients. A lack of benefit was demonstrated with regard to the use of chemotherapy as both a pre-treatment and a complementary treatment to radical irradiation. However, the administration of concurrent cisplatin-based chemoradiation has significantly improved local cure rate as well as the survival of patients with cervical cancer, as compared to primary radiotherapy.

Key words: cervical cancer, chemoradiation.

Streszczenie

W oparciu o dane piśmiennictwa przedstawiono analizę skuteczności samodzielnej radioterapii, radioterapii skojarzonej z neo- lub adjuwantową chemioterapią i równoczesnej radiochemioterapii chorych na raka szyjki macicy. Stwierdzono brak korzyści z zastosowania chemioterapii jako leczenia poprzedzającego lub uzupełniającego napromienianie radykalne. Natomiast zastosowanie równoczesnej radiochemioterapii opartej na cisplatynie, w sposób statystycznie znamienne poprawiło wyleczalność miejscową i przeżycia chorych na raka szyjki macicy, w porównaniu z zastosowaniem samodzielnej radioterapii.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, radiochemioterapia

PRIMARY RADIOTHERAPY

Up to the end of the 1980's and even in the beginning of the 1990's primary radiotherapy was the method of choice in the radical treatment of cervical cancer patients in the IIB^o - IVA^o stage. Majority of the radically treated patients had a combination of intracavitary brachytherapy with teleradiotherapy [1, 2, 3, 4, 5].

The results of primary radiotherapy used in the treatment of patients with non advanced cervical cancer have been and continue to be very good, reaching 95-98% 5-year survival in the group with I A^o stage of clinical advancement, 80-90% in stage I B^o and 70-85% in II A^o. Unfortunately, among the patients with more advanced stages of the disease the percentage of 5-year survival is significantly smaller, in the range of 60-65%, 30-45% and 5-15% for II B^o, III^o and IV A^o respectively [4, 5, 6]. The main reason for the failure of radiotherapy in the patients with cervical cancer is a failure of locoregional treatment of the neoplastic process. Numerous attempts were made and continue to be made to enhance the efficacy of radiotherapy, particularly in patients with a more advanced disease process. These attempts include increasing the dose of irradiation in tele- or brachytherapy, combining irradiation with radiosensitizers, administration high-linear energy transfer (LET) radiation, irradiation in hyperbaric oxygen conditions, using hypo-, hyper- or accelerated hyperfractionated radiotherapy, using high dose rate radiation therapy (HDR), intraoperational irradiation, combining radiotherapy with hyperthermia [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Despite these efforts either there was no improvement in cure-rate, or it was small and usually associated with an increase in adverse side effects from the hematopoietic system, the intestines, and the urinary bladder.

The most recent years brought about promising attempts in the use of Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). Excellent protection of the healthy tissue, when IMRT technique is used correctly, reduces the risk of damage in the patients receiving conventional radiation doses and creates a potential for the administration of higher dose in select patients; it also facilitates the combining of radio- and chemotherapies [13, 14]. Further hope in the improvement of treatment results in cervical cancer patients lies in the continuing progress in imaging technology (NMR, PET, SPECT) facilitating not only early detection, but also enhancing the precision of the planning of brachy- and teleradiotherapies [3, 15, 16, 17].

RADIOTHERAPY COMBINED WITH CHEMOTHERAPY

Numerous studies were carried out with the use of chemotherapy prior to radical radiation treatment; so far however, convincing benefits of such proceedings were not demonstrated, not even in controlled clinical trials and meta-analyses. Therefore, at the present moment, aside from possible new controlled studies, there are no indications for combining radical radiotherapy with neoadjuvant chemotherapy [1, 18, 19, 20, 21, 22].

SAMODZIELNA RADIOTERAPIA

Do końca lat 80-tych, a nawet na początku lat 90-tych ubiegłego wieku, samodzielna radioterapia była metodą z wyboru w radykalnym postępowaniu z chorymi na raka szyjki macicy o zaawansowaniu IIB^o - IVA^o oraz alternatywą leczenia chirurgicznego chorych na raka szyjki macicy o zaawansowaniu IA^o - IIA^o. U większości radykalnie leczonych chorych kojarzono brachyterapię wewnątrzjamową z teleradioterapią [1, 2, 3, 4, 5].

Wyniki samodzielnej radioterapii chorych na niezaważowanego raka szyjki macicy były i są bardzo dobre, sięgając 95-98% przeżyć 5-letnich w grupie chorych na raka w I A^o zaawansowania, 80-90% w I B^o i 70-85% w II A^o. Niestety w grupach chorych na raka o wyższym stopniu zaawansowania, procent przeżyć 5-letnich zmniejsza się wyraźnie wynosząc odpowiednio: 60-65%, 30-45% i 5-15% w II B^o, III^o i IV A^o zaawansowania [4, 5, 6]. Główną przyczyną niepowodzeń radioterapii chorych na raka szyjki macicy jest niewyleczenie lokoregionalne procesu nowotworowego.

Podjęwane były i są liczne próby poprawy skuteczności radioterapii, szczególnie u chorych na raka szyjki macicy w wyższych stopniach zaawansowania procesu nowotworowego. Należą do nich próby: podwyższania dawki promieniowania z tele- lub brachyterapii, kojarzenia napromieniania z promienioucuczalaczami, stosowania promieniowania o wysokim współczynniku liniowego przenoszenia energii, napromieniania w nadciśnieniu tlenowym, stosowania hypo-, hyper- lub przyspieszonej hiperfrakcjonacji, napromieniania wysokimi mocami dawek (HDR), napromieniania śródoperacyjnego, kojarzenia radioterapii z hypertermią [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. W wyniku tych prób, albo nie uzyskano w ogóle poprawy wyleczalności, albo była ona niewielka i zazwyczaj połączona ze wzrostem powikłań ze strony układu krwiotwórczego, jelit, pęcherza moczowego.

Ostatnie lata przyniosły obiecujące próby zastosowania napromieniania z intensywną modulacją dawki (IMRT). Doskonała ochrona tkanek zdrowych, przy prawidłowym zastosowaniu tej techniki, redukuje ryzyko uszkodzeń u chorych otrzymujących konwencjonalne dawki promieniowania i stwarza potencjalnie możliwość podania wyższych dawek u wybranych chorych; ułatwia również kojarzenie radio- i chemioterapii [13, 14]. Nadzieje na poprawę wyników leczenia chorych na raka szyjki macicy stwarza również postęp w zakresie techniki obrazowania (NMR, PET, SPECT) ułatwiający nie tylko wczesną wykrywalność, ale i poprawiający precyzję planowania brachy- i teleradioterapii [3, 15, 16, 17].

RADIOTERAPIA SKOJARZONA Z CHEMIOTERAPIĄ

Przeprowadzono liczne badania nad zastosowaniem chemioterapii przed radykalnym leczeniem napromienianiem; jak dotąd nie udało się jednak, w sposób przekonujący, wykazać korzyści z takiego postępowania, w tym również w kontrolowanych badaniach klinicznych i meta- analizach. Tak więc, w chwili obecnej, poza ewen-

In addition, no benefits were demonstrated from the administration of chemotherapy as a supplementary treatment to radical radiotherapy in patients with poor prognostic factors; no improvements were gained either with regard to total survival or regression-free survival [1, 22, 23, 24].

Recent years bring about even more promising reports regarding the simultaneous use of radio- and chemotherapy, as pre-surgical [25, 26, 27] supplementary, or post-operational treatment [28, 29]. The results of these studies do, however, require verification in prospective, controlled clinical trials.

SIMULTANEOUS RADICAL CHEMORADIATION THERAPY

Clinical trial results published in the 1970s as well as 1980s and 90s of the 20th century, including four controlled trials, did not demonstrate an unequivocal advantage of chemoradiation over primary radiotherapy in cervical cancer patients [1, 3, 30, 31, 32, 33, 34, 35]. In the case of controlled studies this phenomenon may be explained by too small a number of study subjects in the individual experimental arms (≤ 60 patients), making it impossible to demonstrate differences in survival smaller than 25% and, as in the case of a study by Thomas et al., the use of 5-fluorouracil instead of cisplatin [35].

In February of 1999 the National Cancer Institute (NCI) published an alert report, which stated that there exist strong indications for simultaneous use of cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy in women irradiated for cervical cancer [36]. This recommendation was based on the results of 5 controlled clinical trials conducted in the United States, under the auspices of NCI: GOG (Gynecologic Oncology Group) protocol 85/SWOG (Southwest Oncology Group) 86 95, GOG protocol 120, RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) protocol 90-01, GOG protocol 123, intergroup (SWOG 8797/GOG 109/RTOG 91-12) protocol 0107 [37, 38, 39, 40, 41]. These trials included a group of 1912 patients with stage IB2 - IVA cervical cancer and stage I-II A, with high risk of relapse (presence of metastases in lymph nodes of the pelvis, infiltration of parametrium, tumor infiltration within the surgery margin). In each of the five studies a statistically significant improvement was noted in survival in the group of patients subjected to simultaneous cisplatin-based chemoradiation, as compared to the group of patients either subjected to primary radiotherapy or radiotherapy combined with hydroxyurea; a reduction in the risk of death due to cervical cancer was 30-50%, while improvement of 3-year survival – 10-18%.

Also during 1999 Wong et al. published the results of a controlled clinical study, in which they have also demonstrated an advantage of simultaneous radiotherapy with epirubicin over radiotherapy alone. [42].

tualnymi nowymi badaniami kontrolowanymi, nie ma wskazań do kojarzenia radykalnej radioterapii z neoadjuwantową chemioterapią [1, 18, 19, 20, 21, 22].

Nie wykazano również korzyści z zastosowania chemioterapii jako postępowania uzupełniającego radykalną radioterapię u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi; nie uzyskano poprawy ani przeżyć całkowitych, ani przeżyć bez nawrotu raka [1, 22, 23, 24].

Ostatnie lata przynoszą coraz więcej obiecujących doniesień na temat zastosowania równoczesowej radiochemioterapii, jako leczenia przedoperacyjnego [25, 26, 27] lub uzupełniającego, pooperacyjnego [28, 29]. Wyniki tych badań wymagają weryfikacji w prospektywnych, kontrolowanych badaniach klinicznych.

RÓWNO CZASOWA RADYKALNA RADIOCHEMIOTERAPIA

Badania kliniczne opublikowane w latach 70-tych oraz w latach 80-tych i 90-tych ubiegłego wieku, w tym również cztery badania kontrolowane, nie wykazały jednoznacznie przewagi radiochemioterapii nad samodzielną radioterapią chorych na raka szyjki macicy [1, 3, 30, 31, 32, 33, 34, 35]. W przypadku badań kontrolowanych wyjaśnieniem tego zjawiska może być zbyt mała liczba chorych w poszczególnych ramionach doświadczeń (≤ 60 chorych), uniemożliwiająca wykazanie różnic w przeżyciach mniejszych niż 25% oraz w przypadku badania Thomasa i wsp. zastosowanie 5-fluorouracilu zamiast cisplatyny [35].

W lutym 1999 roku National Cancer Institute (NCI) opublikował alert w którym stwierdzono, że istnieją mocne przesłanki do równoczesowego stosowania chemioterapii opartej na cisplatinie i radioterapii u kobiet leczonych napromienianiem z powodu raka szyjki macicy [36]. Rekomendacja ta oparta została na wynikach 5 kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (USA) pod auspicjami NCI: GOG (Gynecologic Oncology Group) protokół 85/SWOG (Southwest Oncology Group) 86 95, GOG protokół 120, RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) protokół 90-01, GOG protokół 123, intergroup (SWOG 8797/GOG 109/RTOG 91-12) protokół 0107 [37, 38, 39, 40, 41]. Badania te objęły grupę 1912 chorych na raka szyjki macicy o zaawansowaniu IB2 - IVA i chorych na raka o zaawansowaniu I-II A z wysokimi czynnikami ryzyka nawrotu procesu nowotworowego (obecność przerzutów raka w węzłach chłonnych miednicy, naciekanie przymacic, naciekanie raka w marginesie operacyjnym). W każdym z tych 5-ciu badań stwierdzono statystycznie znamienne poprawę przeżyć w grupie chorych poddanych równoczesowej radiochemioterapii opartej na cisplatinie, w porównaniu z grupą chorych poddanych, bądź to samodzielnej radioterapii bądź też radioterapii skojarzonej z hydroksymocznikiem; spadek ryzyka zgonu z powodu raka szyjki macicy wyniósł 30-50%, a poprawa przeżyć 3-letnich – 10-18%.

W tym samym 1999 roku Wong i wsp. opublikowali wyniki kontrolowanego doświadczenia klinicznego, w którym również wykazali przewagę równoczesowej ra-

In 2002 the National Cancer Institute of Canada (NCIC) published results of a clinical trial, which was conducted on a group of 253 cervical cancer patients with stage IB-IVA advancement [43]. This study, however, has not shown statistically significant differences in survival between patients treated exclusively with irradiation and radiotherapy combined with simultaneous administration of cisplatin. The critics of this experiment have demonstrated its significant shortcomings, such as lack of surgical assessment of regional lymph nodes status or a high percentage of patients in the radiotherapy arm with a significant decrease in hemoglobin levels [1, 44].

In a summary published in 2002 by Rose and Bundy, based on 6 controlled clinical trials conducted in North America (5 in USA and 1 in Canada), and already discussed above, a statistically significant reduction in death rate due to cervical cancer, by 36%, in a group of patients subjected to chemoradiation with cisplatin as compared to radiotherapy alone [44].

Green et al. as well as Kirman et al. in their meta-analyses from the years 2001 and 2003 have summarized results of 19 published and 2 unpublished controlled clinical trials, encompassing a group of 4580 patients have shown, that among the patients treated with chemoradiation a 16% improvement in total survival and a 12% improvement in asymptomatic survival [45, 46]. A similar survival improvement was demonstrated by Vrdoljak and Hamm in their report from 2003 [47]. Einhorn et al. have summarized 34 clinical trials encompassing 7952 patients and concluded that both total and symptoms-free survival among cervical cancer patients with clinical stage not greater than IIB treated with chemoradiation have been satisfactorily demonstrated [48].

In 2005 Green et al. carried out another meta-analysis summarizing 24 controlled clinical trials and demonstrated an improvement in total and symptoms-free survival following, chemoradiation by 13% and 10%, respectively [49].

In summary, available literature data indicate a significant improvement in the local cure-rate as well as a total survival of cervical cancer patients who were treated with cisplatin-based chemoradiation as compared with patients treated with irradiation alone. It primarily pertains to patients with stage IB, IIA and IIB tumor advancement, with unfavorable prognostic factors (size of primary tumor more than 4 cm and/or infiltration of the pelvic lymph nodes and /or microscopic infiltration of the parametrium). Secondly, it pertains to patients with stage III and IVA clinical advancement of cervical advancement [1, 22, 50]. With regard to the chemotherapy alone, the current standard in therapy is administration of cisplatin as monotherapy every 7 days at a dose of 40 mg/m² within 6 weeks of irradiation; however, further studies are necessary in order to ascertain the optimum schedule of

diochemioterapii z epirubicyną, nad samodzielną radioterapią [42].

W 2002 roku opublikowano wyniki kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego w grupie 253 chorych na raka szyjki macicy o zaawansowaniu IB-IVA, przez National Cancer Institut of Canada (NCIC) [43]. W badaniu tym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciach chorych leczonych wyłącznie napromienianiem i napromienianiem skojarzonym z równoczesnym podawaniem cisplatyny. Krytycy doświadczenia wykazali istotne jego mankamenty np. brak chirurgicznej oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych czy wysoki odsetek chorych, w ramieniu z radiochemioterapią, ze znacznym spadkiem poziomu hemoglobiny [1, 44].

W podsumowaniu opublikowanym w 2002 roku przez Rose i Bundy, opartym na 6 kontrolowanych badaniach klinicznych wykonanych w Ameryce Północnej (5 w USA i 1 w Kanadzie), a omówionych powyżej, stwierdzono znamieny statystycznie spadek ryzyka zgonu z powodu raka szyjki macicy o 36% w grupie chorych poddanych chemioradioterapii z cisplatiną w porównaniu z grupą chorych wyłącznie napromienianych [44].

Green i wsp. oraz Kirman i wsp. w meta- analizach z roku 2001 i 2003 podsumowali wyniki 19 opublikowanych i 2 nieopublikowanych badań kontrolowanych, obejmujących 4580 chorych i wykazali, że w grupie chorych w których zastosowano chemioradioterapię uzyskano poprawę przeżyć całkowitych o 16%, a bezobjawowych o 12% [45, 46]. Podobną poprawę przeżyć wykazali Vrdoljak i Hamm w swoim doniesieniu również z 2003 roku [47]. Einhorn i wsp. podsumowali 34 badania kliniczne obejmujące 7952 chore i uznali za dostatecznie udokumentowaną poprawę przeżyć całkowitych i bezobjawowych u chorych na raka szyjki o zaawansowaniu nie większym niż IIB, leczonych radiochemioterapią [48].

W 2005 roku Green i wsp. przeprowadzili kolejną meta-analizę, podsumowując 24 kontrolowane badania kliniczne i wykazali poprawę przeżyć całkowitych i bezobjawowych po radiochemioterapii, odpowiednio o 13% i 10% [49].

Podsumowując, dostępne dane piśmiennictwa wykazują znaczącą poprawę wyleczalności miejscowej i przeżyć całkowitych chorych na raka szyjki macicy, u których zastosowano radiochemioterapię opartą na cisplatinie, w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie napromienianiem. W pierwszej kolejności dotyczy to chorych na raka w IB, IIA i IIB stopniu zaawansowania, mających niekorzystne czynniki prognostyczne (wielkość guza pierwotnego powyżej 4 cm i/lub zajęcie przez raka węzłów chłonnych miednicy i/lub mikroskopowo naciekanie przez nowotwór przymacicz). W drugiej kolejności dotyczy to chorych na raka szyjki macicy w III i IVA stopniu zaawansowania [1, 22, 50]. Jeśli chodzi o samą chemioterapię to standardem na chwilę obecną jest podawanie cisplatyny w monoterapii co 7 dni w dawce 40 mg/m² w ciągu 6 tygodni napromieniania; konieczne są

administration of chemotherapy combined with irradiation (single or multi-drug?), single doses of cisplatin, frequency of administration, total time of systemic treatment and possible application of other chemotherapeutic agents [1, 4, 6, 22].

jednak dalsze badania celem ustalenia optymalnego schematu chemioterapii skojarzonej z napromienianiem (jedno-wielolekowa?) jednorazowych dawek cisplatyny, częstości ich podawania, całkowitego czasu leczenia systemowego, ewentualnego zastosowania innych chemioterapeutyków [1, 4, 6, 22].

References/Piśmiennictwo:

1. **Urbański K, Klimek M, Bieda T i wsp.** Leczenie skojarzone chorych na raka szyjki macicy. *Wsp Onkol* 2006; 10: 280-284.
2. **Hong JH, Tsai CS, Lai CH i wsp.** Risk stratification of patients with advanced squamous cell carcinoma of cervix treated by radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 492-9.
3. **Urbański K, Klimek H.** Zasady radykalnego leczenia napromienianiem raka szyjki, w: J Markowska. Onkologia ginekologiczna. *Urban and Partner*, Wrocław 2002; 512-27.
4. **Chi DS, Perez CA, Lanciano RM, Kawanagh J.** Cervical cancer, w: Pazdur R i wsp Cancer management: a multidisciplinary approach. *NY Ninth ed* 2005-2006; 445-75.
5. **Usmani N, Foroudi F, Du J i wsp.** An evidence-based estimate of the appropriate rate of utilization of radiotherapy for cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 812-27.
6. **Roszak A.** Badania nad skutecznością radiochemioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2004; suppl. 1, 9, s 131 – s200.
7. **Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH i wsp.** Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 145-53.
8. **Wiggenraad R, Koning C, Westermann C i wsp.** Two cases of fatal necrosis of the lesser pelvis in patients treated with combined radiotherapy and hyperthermia for cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 185-92.
9. **Kato S, Ohno T, Tsuji H i wsp.** Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 388-97.
10. **Perez CA.** Uterine cervix 1997, w: Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. Third ed. Lippicott – Raven Publ, Philadelphia 1997, 1733-834.
11. **Urbański K.** Badania nad promieniowyleczalnością i czynnikami prognostycznymi u chorych na raka szyjki macicy. IFJ Kraków. *Raport* No 1716/B., 1996.
12. **Dische S, Saunders MI, Sealy R i wsp.** Carcinoma of the cervix and the use of hyperbaric oxygen with radiotherapy: a report of a randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 1999; 59: 93-8.
13. **Georg P, Georg D, Hillbrand M i wsp.** Factors influencing bowel sparing in intensity modulated whole pelvic radiotherapy for gynecological malignancies. *Radiother Oncol* 2006; 80: 19-26.
14. **Mell LK, Roeske JC, Mehta N, Mundt AJ.** Gynecologic cancer. Overview, w: Mundt AJ, Roeske JC. Intensity modulated radiation therapy. A clinical perspective. BC Decker INC, Hamilton, London, 492-505.
15. **Mutic S, Malyopa RS, Grigsby PW i wsp.** PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes-a dose-escalation treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 28-35.
16. **Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E i wsp.** Recommendations from gynecological (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: 67-77.
17. **Haie-Meder C, Peiffert D.** Nouveautés en curiethérapie gynécologique: nouvelles technologies, curiethérapie pulsee, imagerie, definitions de nouveaux volumes d'intérêt et leur impact sur la dosimetrie: applications dans le cadre d'un STIC *Cancer Radiother* 2006; 10 : 402-9.
18. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomized trials. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2470-86.
19. **Sardi JE, Boixadera MA, Sardi JJ.** Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a new trend. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17, 43-7.
20. **Fietkau R.** No improvement in therapeutic results with neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer compared with radiotherapy alone. *Strahlenther Onkol* 2001; 177, 54-5.
21. **Waggoner SE.** Cervical cancer. *Lancet* 2003; 361: 2217-25.
22. **FNCLCC Standards, Options, Recommendations.** Standards, Options, Recommendations. Cancer invasif du col utérin stades non metastatiques, version abrégée. *Bull Cancer* 2003; 90: 333-46.
23. **Morton GC, Thomas GM.** Does adjuvant chemotherapy change the prognosis of cervical cancer? *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8: 17-20.
24. **Benoit MF, Hatch S, Hannigan EV i wsp.** Adjuvant combination chemotherapy and radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of early stage cervical cancer after radical hysterectomy. *ASCO* 2005; abstract No 5156.
25. **Houvenaeghel G, Lelievre L, Gonzague-Casabianca L i wsp.** Long-term survival after concomitant chemoradiotherapy prior to surgery in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 338-43.
26. **Mariagrazia D, Anna F, Gabriella F i wsp.** Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: long-term outcome and complications. *Gynecol Oncol* 2005; 99 (suppl), S166-70.
27. **Ferrandina G, Martinelli E, Zannoni GF i wsp.** Expression of class III beta tubulin in cervical cancer patients administered preoperative radiochemotherapy: correlation with response to treatment and clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 326-30.

28. **Ryn HS, Chun M, Chang KH i wsp.** Postoperative adjuvant concurrent chemoradiotherapy improves survival rates for high-risk, early stage cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 490-5.
29. **Kümmel S, Thomas A, Jeschke S i wsp.** Postoperative therapy modalities for cervical carcinoma. *Anticancer Res* 2006; 26: 1707-13.
30. **Stehman FB, Bundy BN, Kucera PR i wsp.** Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 262-7.
31. **Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB i wsp.** Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1079-85.
32. **Choo YC, Choy TK, Wong LC i wsp.** Potentiation of radiotherapy by cis-dichlorodiammine platinum (II) in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 94-100.
33. **Wong LC, Choo YC, Choy D i wsp.** Long-term follow-up of potentiation of radiotherapy by cis-platinum in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 159-63.
34. **Tseng CJ, Chang CT, Tai CH i wsp.** A randomized trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 52-8.
35. **Thomas G, Dembo A, Ackerman i wsp.** A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 137-45.
36. National Cancer Institute: Clinical Announcement- Concurrent chemoradiation for cervical cancer. *National Institutes of Health*, Bethesda, MD February 1999.
37. **Whitney CW, Sause W, Bundy BN i wsp.** 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: 1339-48.
38. **Rose PG, Bundy BN, Watkins EB i wsp.** Concurrent cisplatin-based chemoradiation improves progression-free and overall survival advanced cervical cancer: results of a randomized Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.
39. **Morris M, Eifel PJ, Lu J i wsp.** Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer: a randomized Radiation Therapy Oncology Group clinical trial. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
40. **Keys HM, Bundy BN, Stehman FB i wsp.** A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone, each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.
41. **Peters WA, Liu PY, Barrett RJ i wsp.** Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjunctive therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13.
42. **Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY i wsp.** Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2055-60.
43. **Pearcey R, Brundage M, Drouin P i wsp.** Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966-72.
44. **Rose PG, Bundy BN.** Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: does it help? *J Clin Oncol* 2002; 20: 891-3.
45. **Green JA, Kirwan JM, Tierney JF i wsp.** Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781-6.
46. **Kirwan JM, Symonds P, Gree JA i wsp.** A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003; 68: 217-26.
47. **Vrdoljak E, Hamm W.** Current state of the art of concomitant chemoradiation in cervical carcinomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 475-9.
48. **Einhorn N, Trope C, Ridderheim M i wsp.** A systematic overview of radiation therapy effects in cervical cancer (cervix uteri). *Acta Oncol* 2003; 42: 546-56.
49. **Green J, Kirwan J, Tierney J i wsp.** Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3, CD002225.
50. **Vale C, Tierney J, Stewart L** Concomitant chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 442-3.