

Indikation und Durchführung

Radio-Onkologische Therapie beim Zervixkarzinom

Mit ca. 530 000 Neuerkrankungen und 270 000 Todesfällen weltweit stellt das Zervixkarzinom die vierthäufigste Tumorerkrankung bei Frauen dar (1). In den sogenannten westlichen Ländern ist sowohl die Inzidenz, als auch insbesondere die Sterblichkeit aufgrund von Impfung, Screening und Therapiemöglichkeiten deutlich geringer. So hat sich in der Schweiz die Inzidenzrate über die letzten 20 Jahre fast halbiert auf aktuell 6.2/100 000. Die aktuelle Mortalitätsrate wird mit 2.1/100 000 angegeben (NICER).

Avec environ 530 000 nouveaux cas et 270 000 décès dans le monde entier le cancer du col utérin représente le cancer le quatrième plus fréquent chez les femmes (1). Dans les pays dits occidentaux l'incidence, ainsi que, en particulier, le taux de mortalité est nettement inférieur en vertu de la vaccination, du dépistage, et des options thérapeutiques. Ainsi, le taux d'incidence a diminuée en Suisse au cours des 20 dernières années de près de la moitié à l'heure actuelle à 6.2/100 000. Le taux de mortalité actuelle est indiquée par 2.1/100 000 (NICER).

Der Altersgipfel des Zervixkarzinoms liegt bei ca. 50 Jahren. Als ätiologisch wichtigster Risikofaktor ist die Infektion mit humanen Papilloma Viren (HPV) gesichert, so dass eine Impfung als Primärprophylaxe in den westlichen Ländern etabliert ist. Als Ko-Faktoren gelten unter anderem Rauchen, orale Kontrazeptiva und ein defizientes Immunsystem.

Die vorherrschende Histologie des Zervixkarzinoms stellt mit ca. 75% immer noch das Plattenepithelkarzinom dar, wobei das Auftreten von Adenokarzinomen in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat und derzeit bei ca. 20% liegt (2, 3). Die verbliebenen Fälle stellen kleinzellige und andere seltene Histologien dar. Ein unabhängiger Einfluss der Histologie auf die Prognose wird derzeit noch kontrovers diskutiert. In einer SEER-Datenbank Analyse, die 24500 Patienten eingeschlossen hat, konnte ein negativer prognostischer Einfluss durch das Vorliegen eines Adenokarzinoms sowohl für frühe, als auch für späte Stadien gezeigt werden (4).

Staging/Diagnostik

Die Stadieneinteilung für Zervixkarzinome erfolgt anhand der FIGO- und der TNM-Klassifikation, die im Wesentlichen die klinisch-anatomische Ausbreitung beinhaltet (5). Neben gynäkologischer Untersuchung inklusive Biopsie oder Kürettage, vaginalem Ultraschall, Zystoskopie, Rektoskopie, Röntgenthorax und Nierensonographie kommen zunehmend insbesondere bei Verdacht auf fortgeschrittene Stadien auch bildgebende Verfahren wie CT-Thorax/



Dr. med. Guido Henke
St. Gallen



Prof. Dr. med. Ludwig Plasswilm
St. Gallen

Abdomen, MR-Becken und FDG-PET-CT zum Einsatz, um die Tumorausbreitung prätherapeutisch festzulegen (6). Da ein pelviner oder paraaortaler LK-Befall einen wichtigen negativen prognostischen Faktor darstellt, der die Therapiewahl beeinflussen sollte, kann in einzelnen Fällen auch ein operatives Staging sinnvoll sein, obwohl der Lymphknoten-Status in der FIGO-Klassifikation, nicht berücksichtigt wird. Retrospektiv konnte gezeigt werden, dass mit operativem Staging progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach 4 Jahren von 40% und 36% auf 49% und 54% verbessert werden konnte. Bei diesen Daten ist aber sicherlich ein Bias durch den Performance-Status zu berücksichtigen (7). Die deutsche Uterus-11-Studie hat den Einfluss des operativen Staging randomisiert untersucht ohne Hinweis auf Verzögerung der Therapie durch dieses Vorgehen. Überlebensdaten stehen aus (8).

Die Stadieneinteilung nach TNM und FIGO ist in Tabelle 1 dargestellt. Tumoren (<4 cm Durchmesser) mit Begrenzung auf den Uterus (FIGO IA und IB1) sind als frühe Stadien, grössere Tumoren oder Tumoren, die sich jenseits des Uterus ausbreiten (FIGO IB2; IIA2 bis IVA) sind als lokal fortgeschrittene Stadien anzusehen.

Radio-Onkologische Therapie

Indikation zur Radio(chemo)therapie

Die Primärtherapie von Frauen mit Zervixkarzinom erfolgt abhängig von der Tumorausbreitung nach interdisziplinärem Konsens zwischen Gynäkologen, Radio-Onkologen, medizinischem Onkologen, Pathologen und Radiologen / Nuklearmediziner. Im Wesentlichen stehen ein primär operatives Vorgehen und eine primäre Radio- bzw. Radiochemotherapie zur Diskussion, wobei die Operation nur bei den frühen Stadien, die Radiochemotherapie bei den frühen wie auch bei den lokal fortgeschrittenen Stadien empfoh-

len werden kann. Grundsätzlich sollte bei dieser Empfehlung eine absehbare Kombination von Operation und nachfolgender Radio- bzw. Radiochemotherapie wegen der nachgewiesenen höheren Nebenwirkungsrate (9) möglichst vermieden und eine unimodale Therapie angestrebt werden.

Frühe Stadien des Zervixkarzinoms

Häufigste Behandlungsmethode in den frühen Stadien des Zervixkarzinoms stellt die primäre Operation dar. Prinzipiell sind primäre Operation und die primäre Radio(chemo)therapie aber als gleichwertig anzusehen. In einer randomisierten Studie, die alleinige Radiotherapie mit radikaler Hysterektomie in den Stadien IB und IIA verglichen hat, war das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben in den beiden Gruppen nach 5 Jahren mit 83% und 74% nicht unterschiedlich (9). Eine SEER-Analyse zeigte zwar einen Vorteil für die Operation, berücksichtigte aber nicht die adjuvante Radiotherapie, die bei ca. der Hälfte der Patientinnen nach initialer Operation durchgeführt wurde und wies ausserdem eine «selection bias» hinsichtlich des Allgemeinzustandes zugunsten der Operation auf (10). Randomisierte Untersuchungen, die eine radikale Hysterektomie mit einer Radiochemotherapie vergleichen, existieren nicht.

Finden sich bei den primär operierten Patientinnen in diesen frühen Stadien Risikofaktoren (Lymphovaskuläre Infiltration, Tumor >4 cm, tiefe Stromainvasion, G3), die ein intermediäres Risikoprofil definieren, sollte eine adjuvante Radiotherapie des Beckens durchgeführt werden. In der GOG 92 Studie konnte für Patientinnen im Stadium IB mit vorliegenden Risikofaktoren, aber negativen LK-Status, randomisiert gezeigt werden, dass durch eine

zusätzliche Radiotherapie die Rezidivrate um 46% reduziert und das progressionfreie Überleben um 42% verbessert wird. Insbesondere Patientinnen mit Adenokarzinomen profitierten. Eine 30%ige Verbesserung der Überlebensrate erreichte keine Signifikanz. Allerdings stieg die Grad 3/4 Toxizität von 2% auf 6% (11). Auch eine Metaanalyse, die für knapp 400 Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium IB eine adjuvante Radiotherapie versus keine adjuvante Therapie vergleicht, zeigt eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zu Gunsten der adjuvant bestrahlten Patientinnen (12). Die gleichzeitige Gabe einer Chemotherapie zur Radiotherapie kann hier nach retrospektiven Daten das rezidivfreie Überleben auch bei intermediärem Risiko für diese Patienten noch verbessern (89% vs. 67% rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren) (13). Eine Studie der Gynecologic Oncology Group untersucht derzeit randomisiert den zusätzlichen Nutzen der Chemotherapie zur adjuvanten Radiotherapie (GOG 263).

Spätestens wenn postoperativ mehr als ein Lymphknoten metastatisch befallen ist, mikroskopische Parametrieninfiltration und/oder positive Resektionsränder vorliegen, muss man von einer Hochrisikosituation ausgehen. Dann sollte die adjuvante Behandlung als Radiochemotherapie durchgeführt werden. In einer randomisierten Studie, die 268 Patientinnen in den Stadien IA2-IIA nach radikaler Hysterektomie mit obigen Risikofaktoren eingeschlossen hat, konnte gezeigt werden, dass durch eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie das progressionfreie Überleben nach 4 Jahren von 63% auf 80% und das Gesamtüberleben von 71% auf 81% verbessert werden konnte (14). Dabei ist die Grösse des therapeutischen Vorteils mit der kombinierten Radiochemotherapie abhängig von der

TAB. 1 Stadieneinteilung nach TNM und FIGO				
TNM	FIGO		~ 5-Jahresüberleben	
T1	I	auf Uterus begrenzt	95%	
T1a		IA		Präklinisch invasiv
		IA1		Minimale mikroskopische Invasion (<3mm)
		IA2		Invasion <5mm, <7mm breit
T1b		IB		Klinisch invasiv, >IA2
		IB1	<4cm	
		IB2	>4cm → schlechtere Prognose	
T2	II	Jenseits des Uterus, aber nicht bis Beckenwand oder untere Scheide	60-70%	
		IIA		oberes Drittel der Vagina infiltriert
		IIA1		<4cm
		IIA2		>4cm → schlechtere Prognose
		IIB	Parametrien infiltriert → ca. 30% LK-Metastasen	
T3	III	bis Beckenwand oder Hydronephrose oder stumme Niere	30-50%	
		IIIA		unteres Drittel der Vagina infiltriert
		IIIB		Beckenwand/Hydronephrose
T4	IV	Infiltration von Blase/Rektum oder Tumor ausserhalb des Beckens	20%	
		IVA		Blase/Rektum
M1		IVB		Fernmetastasen
M1a				nicht regionäre LK
M1b				Knochen
M1c	andere Organe			
N1		regionäre LK-Metastasen		

Tumorgröße und der Anzahl befallener LK (15). Diese intensive adjuvante Therapie bedeutet eine Zunahme insbesondere der akuten hämatologischen Toxizität allerdings ohne dass Patientinnen mit Radiochemotherapie mehr Spättoxizitäten aufweisen. Unter diesem Gesichtspunkt und unter Berücksichtigung der Erfahrung aus anderen Studien, die eine simultane Radiochemotherapie allein mit Cisplatin untersucht haben, wird häufig auch in der adjuvanten Situation alleinig mit Cisplatin weekly behandelt (16). In einer randomisierten Studie bei fortgeschrittenen Zervixkarzinomen im Stadium IIB bis IVA wurde die primäre Radiotherapie mit Cisplatin/5-FU vs. Cisplatin mono verglichen. Diese konnte zeigen, dass bei gleichem Ansprechen von 91%, weniger Therapieabbrüche und weniger hämatologische Toxizität auftraten (26% vs. 43%) (17).

Das Vorliegen von LK-Metastasen stellt einen Hochrisikofaktor dar und bedeutet, dass eine adjuvante Radiochemotherapie indiziert ist. Allerdings geht eine Kombination von radikaler Hysterektomie gefolgt von adjuvanter Radio(chemo)therapie z. T. mit einer Verdopplung der Grad 3/4 Spättoxizitäten einher (26% vs. 12%) (18) und sollte daher vermieden werden. Deshalb ist die prätherapeutische Festlegung des LK-Status von besonderer Bedeutung für die Therapiewahl. Unter diesem Aspekt scheint auch neben MR-Bildgebung des Beckens die Durchführung eines PET-CT sinnvoll (6).

Lokal fortgeschrittenes Zervixkarzinom

Bei lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen ab dem Stadium IIB sowie den bulky Tumoren (>4 cm) in frühen Stadien ist als erste Therapieoption die primäre Radiochemotherapie indiziert. In mehreren randomisierten Studien konnte der Vorteil einer kombinierten Strahlentherapie mit Cisplatin als Monotherapie oder in Kombination mit 5-FU hinsichtlich eines verbesserten progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens um bis zu 50% (relativer Unterschied) gegenüber der alleinigen Radiotherapie gezeigt werden (19–21). Die gleichzeitige Gabe von 5-FU hatte keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Cisplatin allein parallel zur Radiotherapie (22). Zu beachten ist, dass in einer prospektiv randomisierten Serie, die für Tumoren im Stadium IB-IV mit Tumordurchmesser >5 cm und/oder positiven Lymphknoten alleinige Radiotherapie mit Radiochemotherapie verglichen, kein besseres Überleben für die kombinierte Behandlung gezeigt werden konnte (23).

Eine Meta-Analyse, die Daten von 18 randomisierten Studien auswertete, zeigte aber einen absoluten Überlebensvorteil von 6% (66% vs. 60%) für die kombinierte Behandlung, wobei der Effekt mit zunehmendem Tumorstadium abnahm (24).

Dieses kann bedeuten, dass in höheren Stadien eventuell eine intensivere Chemotherapie notwendig ist. Entsprechend konnte eine multizentrische, randomisiert durchgeführte Studie, die eine Kombination von Cisplatin und Gemcitabin mit der alleinigen Therapie mit Cisplatin als Bestandteil der Radiochemotherapie verglichen, eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 65% auf 74% nach 3 Jahren zeigen (25). In dieser Studie wurden aber zusätzlich zur kombinierten Radiochemotherapie zwei weitere adjuvante Chemotherapiezyklen nach Abschluss der Radiochemotherapie durchgeführt, so dass nicht klar ist, ob der Vorteil in der Kombinationstherapie oder der anschließenden Chemotherapie liegt. Da es ausserdem zu deutlich mehr schweren Nebenwirkungen und Hospitalisationen sowie zwei vermutlich therapieassoziierten Todesfällen kam, wird dieses Regime bisher kontrovers diskutiert.

Durchführung der Bestrahlung

Perkutane Radiotherapie (RT)

In der adjuvanten Situation werden als Zielvolumen der Strahlentherapie diejenigen anatomischen Bereiche definiert, in denen es zu mikroskopischer Aussaat gekommen sein kann. Dieses beinhaltet das kraniale Drittel der Vagina, den Parametrien-Bereich, das Uterus-Bett sowie die pelvinen Lymphabflussgebiete (iliacal-intern, -extern und -kummun, obturatorisch, präasacral). Eine Dosis von 45–50 Gy als perkutane Strahlentherapie auf diese Bereiche gilt als ausreichend, wobei eine zielvolumenbasierte, intensitätsmodulierende Strahlentherapie oder die Tomotherapie die klassische Technik einer 4-Felder-Box mehr und mehr verdrängt. Durch diese neuen Techniken gelingt es, Risikoorgane (z. B. Blase, Hüftköpfe, Dünndarm, Dickdarm) bestmöglich zu schonen bei gleichzeitig ausreichend hoher Strahlendosis in den Zielvolumina. Dies reduziert die Akut- und Langzeittoxizität bei adäquater Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (26, 27).

Die damit verbesserte therapeutische Breite kann auch zur Dosisescalation in definierten Hochrisikogebieten genutzt werden. Dieses ist insbesondere in der primären Situation hilfreich, da zusätzlich zu den genannten adjuvanten Regionen der Primärtumor, infiltrierte Parametrien und makroskopisch befallene LK mit einer höheren Dosis bestrahlt werden müssen. Auch die Behandlung der paraaortalen LK bei deren nachgewiesenem Befall wird durch moderne Techniken besser möglich. Eine Subgruppenanalyse der RTOG 0116-Studie zeigte für Patientinnen mit paraaortal oder hochiliakalem Lymphknotenbefall, die eine extended-field Radiotherapie in Kombination mit Cisplatin erhielten, ein krankheitsfreies Überleben von 50% bei allerdings gravierender gastrointestinaler Spättoxizität von 40% (28). In modernen Therapieserien mit Verwendung von IMRT/Tomotherapie ist dieses Verhältnis aufgrund der besseren Möglichkeit zur konformalen Bestrahlung deutlich zugunsten einer verringerten Toxizität verschoben (29).

Nachdem für Patientinnen mit Hochrisikokonstellation aber ohne klinischen Hinweis auf paraaortalen LK-Befall gezeigt werden konnte, dass die primäre Radiochemotherapie des Beckens allein einer extended-field Radiotherapie unter Einschluss der paraaortalen LK-Region ins Zielvolumen überlegen ist (20) und ein direkter Vergleich der kombinierten Radiochemotherapie mit versus ohne Einschluss der paraaortal-Region fehlt, wird in dieser Situation auf die prophylaktische Therapie paraaortal verzichtet.

Brachytherapie (BT)

Um eine ausreichende lokale Kontrolle im Bereich des Primärtumors zu erreichen, sollte die Dosis in der Zervix wesentlich höher sein als im Bereich der makroskopisch nicht befallenen Lymphabflusswege. Dieses kann aufgrund der Toleranzdosen der Normalgewebe im Becken häufig nicht perkutan erreicht werden, sondern erfordert meist den zusätzlichen Einsatz der intrazervikalen Brachytherapie. Dies ermöglicht eine lokale, eng begrenzte Dosiserhöhung auf eine biologische Äquivalenzdosis von 80–90 Gy im Tumor. In einer aktuellen SEER-Datenbank Analyse konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Brachytherapie mit einem verbesserten krankheitsspezifischen Überleben (64% vs. 52%) und Gesamtüberleben (58% vs. 46%) einhergeht (30). Für eine verbreitete Form der HDR-Brachytherapie wird in Kooperation mit den Gynäkologen in der etwa vierten Bestrahlungswoche, bei meist bereits erfolgtem Ansprechen des Tumors auf die Radiochemo-

therapie, in Vollnarkose ein Zervikalröhrchen in der Zervix platziert. Dieses Röhrchen kann über ein vaginales Applikatorsystem im Afterloading-Verfahren mit einer Iridium-192 Quelle befahren werden. Die Therapieplanung der Brachytherapie kann heutzutage mit Hilfe von MR-Bildgebung erfolgen und berücksichtigt die Dosisverteilung der perkutanen Strahlentherapie, um eine optimale Dosis im Tumorbereich bei bestmöglicher Schonung der Normalgewebe zu erreichen (31, 32). Meist werden 4–6 Applikationen 1–2 Mal/Woche überlappend mit der perkutanen Strahlentherapie verabreicht, wobei an Afterloading-Tagen keine perkutane Radiotherapie durchgeführt wird.

Zusätzliche Therapien

Hysterektomie nach Radiochemotherapie

Es gibt keine Daten, die eine routinemässige Durchführung einer sekundären Hysterektomie nach vollständig durchgeführter Radiochemotherapie unterstützen. Für Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium IB2 und II fand sich in einer randomisierten Studie kein Unterschied im rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben zwischen den Patienten mit und ohne sekundäre Hysterektomie nach Radiochemotherapie (33). Zu einem ähnlichen Ergebnis ohne Überlebensvorteil kommt eine retrospektive Arbeit, die keine Hysterektomie mit einfacher Hysterektomie und radikaler Hysterektomie verglich. Hinsichtlich der frühen Komplikationsraten konnte aber ein Anstieg mit zunehmender Radikalität der Operation nachgewiesen werden (12% vs. 19% vs. 21%) (34).

Für den Fall des Nachweises von vitalen Tumorzellen in ausreichendem Zeitabstand nach primärer Radiochemotherapie kann eine sekundäre «Salvage»-Hysterektomie erwogen werden.

Adjuvante Chemotherapie

Auch die adjuvante Chemotherapie nach vollständig durchgeführter Radiochemotherapie ist kritisch zu bewerten. Abgesehen von der bereits oben genannten Studie, die Cisplatin und Gemizitabin parallel und adjuvant zur Radiotherapie und mit alleinigem Cisplatin nur parallel verglich, existieren keine randomisierten Daten (25). Genauso wie in einer Phase I Studie, die Gemizitabin gefolgt von Cisplatin untersuchte (35) kam es zu einer deutlich erhöhten Grad 3/4 hämatologischen und gastrointestinalen Toxizität.

Der unabhängige Nutzen der adjuvanten Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel) zur Radiochemotherapie (Cisplatin) wird derzeit im Rahmen des OUTBACK trial randomisiert von der RTOG/GOG untersucht.

Dr. med. Guido Henke
Prof. Dr. med. Ludwig Plasswilm

Klinik für Radioonkologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
ludwig.plasswilm@kssg.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Für Patientinnen mit Zervixkarzinomen in frühen Stadien ohne Risikofaktoren ist die Operation das häufig gewählte Vorgehen. Die primäre Radio(chemo)therapie ist eine Alternative mit ebenfalls sehr guten Heilungschancen
- ◆ Bei Vorliegen beschriebener Risikofaktoren ist nach einer Operation die adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie des Beckens erforderlich
- ◆ Aufgrund der zu erwartenden Toxizität nach multimodalem Vorgehen ist bei absehbarer Notwendigkeit einer Radio(chemo)therapie eine primäre Radiochemotherapie zu bevorzugen
- ◆ Für Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien ist eine primäre Radiochemotherapie die Therapie der Wahl
- ◆ Auf eine Brachytherapie zur Dosiserhöhung in der Zervix kann derzeit noch nicht verzichtet werden
- ◆ Bei nachgewiesenem begrenztem paraaortalem Lymphknotenbefall bietet eine Radiochemotherapie mit Einschluss der paraaortalen LK-Region eine Option
- ◆ Modernste konformale Bestrahlungstechniken (IMRT, VMAT, Tomotherapie) ermöglichen eine sehr gute Dosisabdeckung des Zielvolumens bei gleichzeitiger Schonung der Risikostrukturen

Messages à retenir

- ◆ Pour les patientes atteintes de cancer du col utérin dans les premiers stades sans facteurs de risque l'opération est la procédure choisie fréquemment. La radio(chimio)thérapie primaire est une alternative avec également de très bonnes chances de récupération
- ◆ En présence des facteurs de risque décrits la radiothérapie adjuvante ou la radiochimiothérapie du bassin est nécessaire après la chirurgie
- ◆ En raison de la toxicité attendue après une approche multimodale si le besoin est prévisible une radiochimiothérapie primaire est préférable
- ◆ Pour les patientes à un stade avancé une radiochimiothérapie primaire est la thérapie de choix
- ◆ A ce jour on ne peut pas encore renoncer à une curithérapie pour augmenter la dose dans le col de l'utérus
- ◆ Avec la preuve d'une participation limitée des ganglions lymphatiques para-aortiques la radiochimiothérapie avec l'inclusion de la LK-région para-aortique offre une option
- ◆ Les dernières techniques de radiothérapie conformationnelles (IMRT, VMAT, tomotherapie) permettent une très bonne couverture de la dose du volume cible tout en épargnant les structures de risque

Literatur:

1. Torre LA et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108
2. Smith HO et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecologic Oncol* 2000;78(2):97-105
3. Alfsen GC et al. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups: a population based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990. *Cancer* 2000;89(6):1291-9
4. Galic V et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecologic Oncol* 2012;125(2):287-91
5. Horn LC et al. [Current TNM/FIGO classification for cervical and endometrial cancer as well as malignant mixed mullerian tumors. Facts and background]. *Pathologie* 2011;32(3):239-43
6. Fleming S et al. Clinical impact of FDG PET-CT on the management of patients with locally advanced cervical carcinoma. *Clin Radiol* 2014;69(12):1235-43
7. Gold MA 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(9):1954-63
8. Kohler C 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, in Druck
9. Landoni F et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350(9077):535-40
10. Bansal N et al. Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(5):485 e481-9
11. Rotman M 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 Radiation Oncol, Biol, Physics* 2006;65(1):169-76
12. Rogers L et al. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2012;5:CD007583
13. Kim K et al. Comparison of chemoradiation with radiation as postoperative adjuvant therapy in cervical cancer patients with intermediate-risk factors. *Eur J Surg Oncol* 2009, 35(2):192-6
14. Peters WA 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(8):1606-13
15. Monk BJ 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(3):721-8
16. Okazawa M et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IB2 cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(3):567-75
17. Kim YS et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gyn Oncol* 2008;108(1):195-200
18. Yamashita H et al. Comparison between conventional surgery plus postoperative adjuvant radiotherapy and concurrent chemoradiation for FIGO stage IIB cervical carcinoma: a retrospective study. *Am J Clin Oncol* 2010;33(6):583-6
19. Keys HM 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(15):1154-61
20. Eifel PJ 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(5):872-80
21. Whitney CW 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(5):1339-48
22. Rose PG. Combined-modality therapy of locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(10 Suppl):211s-7s
23. Pearcey R et al. 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(4):966-72
24. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis C: Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane database syst rev* 2010(1):CD008285
25. Duenas-Gonzalez A 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011;29(13):1678-85
26. Marnitz S et al. Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoradiation in cervical cancer patients: an individual comparison. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;81(2):424-30
27. Lian J et al. Assessment of extended-field radiotherapy for stage IIIC endometrial cancer using three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and helical tomotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;70(3):935-43
28. Small W, Jr et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007;68(4):1081-7
29. Marnitz S et al. Field chemoradiation for cervical cancer patients with histologically proven para-aortic lymph node metastases after laparoscopic lymphadenectomy. *Strahlentherapie und Onkologie* 2015;191(5):421-8
30. Han K et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2013;87(1):111-9
31. Vargo JA, Beriwal S. Image-based brachytherapy for cervical cancer. *World journal of clinical oncology* 2014;5(5):921-30
32. Nag S et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004;60(4):1160-72
33. Morice P et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *The oncologist* 2012;7(1):64-71
34. Motton S et al. Results of surgery after concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: comparison of extended hysterectomy and extrafascial hysterectomy. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2010; 20(2):268-75
35. Rose PG et al. 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. *Gynecologic oncology* 2007;107(2):274-9