
Chirurgie des cancers avancés et récidivés du col : Quand ? Comment ? Pour quels résultats ?

G. HOUVENAEGHEL*, M. BUTTARELLI*, V. MOUTARDIER*, L. GONZAGUE CASABIANCA*

Institut Paoli Calmettes,
Département de chirurgie*,
Département de radiothérapie*,
232 Boulevard de Sainte Marguerite
13273 Marseille Cedex 9.

Correspondance :
houvenaeghel@marseille.fnclcc.fr

Résumé

Malgré le dépistage du cancer du col utérin, le diagnostic de tumeurs avancées du col utérin n'est pas exceptionnel et le risque de récurrence est observé avec des fréquences de 6 à 50% selon les séries, le stade et la taille de la tumeur. Dans ces situations une chirurgie d'exérèse large peut se discuter, en l'absence de localisation métastatique : soit une colpo hystérectomie, le plus souvent élargie, soit dans la majorité des cas une exentération pelvienne. Les conséquences fonctionnelles et psychologiques de ces exérèses larges sont majeures. Des procédés techniques ont donc été proposés pour réduire cet impact majeur et pour diminuer le taux de complications postopératoires. Les temps de reconstruction peuvent associer des techniques de restauration digestive, urinaire, vaginale, vasculaire et des procédés de comblement de la cavité pelvienne.

Les progrès des techniques chirurgicales et de réanimation ont permis de diminuer les taux de mortalité opératoire à moins de 8 % dans les dernières années, avec des taux de morbidité qui restent très élevés après exentération pelvienne (38 à 65 %).

Dans notre expérience, après résection d'un cancer avancé réalisée à la suite d'une radio chimiothérapie, les taux de survie ont été de 72 % à 5 ans pour l'ensemble des cas traités à visée curative, sans différence entre les stades I, II (tumeur > 4 cm) et III, IVA. Le contrôle loco régional a été de 91 % (suivi moyen : 50 mois). Après résection d'une récurrence à visée curative, les survies globales ont été de 35 % à 5 ans. Une exérèse à visée curative a pu être réalisée plus fréquemment en cas de récurrence centro pelvienne en comparaison avec les récurrences latéro et pan pelviennes. La résection de récurrences latéro ou pan pelviennes reste donc discutée et ne fait pas l'objet d'un consensus. Cependant la résection chirurgicale reste dans la majorité des cas la seule option thérapeutique susceptible d'apporter un bénéfice de survie et de qualité de vie, en proposant dans ces cas des résections élargies aux structures latéro pelviennes et/ou un complément.

Mots clés : cancer du col / chirurgie / radiochimiothérapie.

Abstract

Surgical resection of locally advanced and recurrent cervix cancer. When? How? Which expected results?

Locally advanced cervix cancer diagnosis is not rare and recurrence risk ranged from 6 to 50 % according to series, tumor stage and size. In non metastatic patients an extended surgical resection can be performed: colpohysterectomy, extended in most cases, or more frequently a pelvic exenteration. Functional and psychological consequences are extremely important and several procedures are routinely used to improve decrease the complications rate. Reconstructive procedures include digestive, urinary or gynecological tract reconstruction and pelvic filling. Recent surgery and intensive care technique improvement permitted to decrease the rate of postoperative mortality (less than 8%) but pelvic exenteration morbidity remains extremely high, ranging from 38 to 65%.

In our experience, the overall 5 year-survival rate after surgical resection following chemoradiation with curative intent in locally advanced cancer was 72 %, without difference between Stage I, II (tumor>40mm) and III, IVa. Local control was 91% (mean follow up: 50 months). The overall 5 year-survival rate after surgical resection with curative intent in recurrent cancer was 35 %. Surgical resection with curative intent was more frequently performed in centro-pelvic recurrence than in latero- pelvic or bilateral recurrence. In consequence, surgical resections of such recurrences are still under debate. However, surgical resection remains in most cases the only therapy allowing survival and quality of life benefits.

Key words: Advanced cervical carcinoma / recurrence / surgery / chemoradiation

Introduction

Malgré le dépistage du cancer du col utérin, le diagnostic de tumeurs avancées du col utérin n'est pas exceptionnel. Le pronostic est dépendant essentiellement du stade FIGO, de la taille de la tumeur et de l'envahissement ganglionnaire, dont la fréquence est corrélée aux deux facteurs précédemment cités. Les récurrences s'observent avec des fréquences de 6 à 50% selon les séries, le stade et la taille de la tumeur.

Depuis de nombreuses années le traitement des cancers localement avancés du col utérin repose sur la radiothérapie et la chirurgie était considérée comme contre indiquée du fait de la difficulté d'obtenir des marges d'exérèse saines et du fait d'un taux élevé de morbidité. Cependant les récurrences étaient le plus fréquemment observées au niveau loco régional par rapport aux récurrences d'emblée métastatiques. Les travaux réalisés se sont donc appliqués à améliorer le contrôle loco régional et les taux de survies. La prise en charge chirurgicale des récurrences locales en pratiquant des exentérations pelviennes a été progressivement indiquée avec cependant des taux élevés de mortalité et de morbidité.

L'objectif de cette communication est d'évaluer la place

de la chirurgie actuellement dans ces situations de cancers localement avancés et de récidives locales, en précisant les modalités techniques et les progrès réalisés, et en rapportant les taux de survie qui peuvent être obtenus.

Quand réaliser une exérèse chirurgicale ?

? Les cancers localement avancés du col utérin correspondent d'une part aux stades IB2 et IIA de gros volume (de plus de 4 centimètres) ainsi qu'aux stades IIB, et d'autre part aux stades III (stades IIIA et surtout IIIB qui sont les plus fréquents) et IVA avec une atteinte vésicale et/ou rectale. Il a été démontré récemment par plusieurs études randomisées et une méta analyse que la radio chimiothérapie concomitante incluant du platine permettait d'obtenir des survies significativement supérieures à la radiothérapie seule pour ces stades localement avancés et pour les autres stades en cas d'envahissement ganglionnaire pelvien [1, 2, 3, 4, 5]. Cependant le bénéfice de la chimiothérapie concomitante n'a été clairement démontré que pour les stades IB2 à IIB et non pour les stades plus évolués III et IVA du fait d'effectifs trop limités.

La chirurgie après radio chimiothérapie concomitante et curiethérapie est-elle susceptible d'améliorer le contrôle loco régional et la survie ? Quelques éléments de réponse, en l'absence de résultats d'études randomisées peuvent être apportés :

1) Un résidu tumoral macroscopique au niveau du col utérin s'observe à ces stades presque une fois sur deux : dans 47 % des cas parmi 131 patientes dans notre expérience et dans 48 % des cas parmi 191 patientes dans l'étude collective de notre groupe des chirurgiens de la fédération des centres de lutte contre le cancer [6]. Les taux de résidu microscopique étaient respectivement observés dans 4,6 % et 12 % des cas. La persistance d'un résidu macroscopique était croissante en rapport avec le stade : respectivement 39, 48 et 62 % pour les stades IB2 et IIA, 87 stades IIB et 42 stades III et IVA. Ces taux étaient comparables dans l'étude de Keys et al. où une hystérectomie après radiothérapie comportant ou non du platine et curiethérapie a été systématiquement réalisée pour des stades IB2 de plus de 4 centimètres et sans envahissement ganglionnaire lombo aortique [2].

2) Un résidu tumoral au niveau des ganglions pelviens après radio chimiothérapie concomitante est-il fréquent ? Faut-il pratiquer cette lymphadénectomie pelvienne lorsqu'une chirurgie d'exérèse a été indiquée ? Dans notre expérience, en l'absence d'autres données de la littérature sur ce point, nous avons observé la persistance d'un envahissement ganglionnaire pelvien, même après surdosage latéro pelvien pour les stades IIB à IVA, dans 16,4 % des cas (18/110) et 8 fois, soit presque dans la moitié des cas, avec l'atteinte de plusieurs ganglions. Le reliquat tumoral au niveau ganglionnaire était corrélé de manière significative à la persistance ou non de tumeur au niveau du col utérin : 8,8 % d'envahissement ganglionnaire pelvien résiduel (5/57) en cas de stérilisation du col utérin ou de résidu microscopique et 25 % d'envahissement ganglionnaire pelvien résiduel (11/45) en cas de persistance de tumeur macroscopique au niveau du col utérin ($p = 0,03$).

3) Quels sont les inconvénients de cette chirurgie d'exérèse ? Au delà du temps thérapeutique supplémentaire

réalisé vers la sixième semaine après la fin du traitement par les agents physiques, l'écueil majeur est lié à la morbidité de cette chirurgie après ces doses importantes d'irradiation : 14 % de complications de grade 2 (27/190) dont les trois quarts correspondaient à des complications urinaires (20/27) et 6 % de complications de grade 3 (12/190), dont un quart correspondait à des complications urinaires (3/12). Dans la mesure où les complications urinaires représentent plus de la moitié des complications, leur prévention peut être envisagée en mettant en place une sonde en double J lorsqu'une dissection étendue de l'uretère au niveau pelvien a été nécessaire afin de minimiser le risque de fistule et surtout de sténose cicatricielle secondaire sur un uretère irradié et dévascularisé ou en réalisant un procédé de dérivation urinaire le moins morbide en cas d'exentération pelvienne antérieure ou totale. Les taux de morbidité sont cependant dépendants du stade du cancer et du type de chirurgie d'exérèse réalisé : 35 % de complications, toutes de grade 3 après exentération pelvienne (correspondant aux plus faibles taux de morbidité rapportés dans la littérature sur ce type de chirurgie) et 20 % de complications après colpo hystérectomie lymphadénectomie, dont certaines ont dû être élargies latéralement incluant 2,8 % de complications de grade 3.

Pour ces raisons, la chirurgie d'exérèse après radio chimiothérapie concomitante ne fait pas l'objet d'un consensus et reste discutée, d'autant qu'il n'existe pas actuellement de données de la littérature permettant de prouver un gain sur la survie. Cependant, les taux de reliquats tumoraux observés au niveau du col et/ou des ganglions pelviens laissent supposer qu'un certain nombre de récidives centro pelviennes et latéro pelviennes pourraient être évitées par l'exérèse chirurgicale permettant d'obtenir un meilleur contrôle local et une meilleure qualité de vie et potentiellement un gain de survie globale et de survie sans récidive, le pronostic étant alors étroitement corrélié au risque de métastase.

? Les récidives loco régionales des cancers du col, qui s'observent avec des fréquences variables en fonction du stade de la maladie, de la taille de la tumeur et des traitements réalisés peuvent être accessibles à un traitement chirurgical en l'absence de localisation métastatique ou d'envahissement ganglionnaire lombo aortique. Un bilan d'extension exhaustif doit donc être réalisé avant d'entreprendre ce type de chirurgie majeure : tomодensitométrie ou imagerie par résonance magnétique abdomino pelvienne, tomодensitométrie thoracique, scintigraphie osseuse. La réalisation d'un PET scanner dans ce type d'indication apparaît justifiée. La plupart de ces récidives locales sont diagnostiquées après l'apparition d'une symptomatologie clinique et il est parfois difficile selon la localisation d'apporter une preuve histologique. Le pronostic reste étroitement lié à la localisation et à la taille des récidives ainsi qu'à leur délai de survenue par rapport au traitement initial. Le traitement de ces récidives est éminemment chirurgical dans la mesure où un traitement de radiothérapie ou de radio chimiothérapie a le plus souvent déjà été réalisé, ne permettant que très rarement une ré irradiation à dose efficace. Par contre, en l'absence d'irradiation externe préalable, une radio chimiothérapie doit être envisagée et discutée de manière systématique : ceci

peut s'observer en cas de récurrence après traitement des stades précoces par chirurgie exclusive ou associée à une curiethérapie.

La résectabilité de ces récurrences, et donc le pronostic, sont corrélés principalement à leur localisation : les récurrences centro pelviennes sont généralement accessibles à une résection chirurgicale à visée curatrice tandis que les récurrences latéro et pan pelviennes posent des problèmes majeurs d'exérèse, avec fréquemment des marges faibles ou inexistantes en particulier vers les parois latéro pelviennes. De ce fait l'association d'un œdème d'un membre inférieur à une sciatologie témoignant d'une extension majeure vers l'une ou les deux parois pelviennes représentent une classique contre indication à ce type d'exérèse laissant supposer une résection palliative avec un reliquat tumoral.

Comment ou quelle exérèse ?

L'exérèse des cancers localement avancés de stade IB2 à IIB est généralement réalisée par une **colpo hystérectomie** de type Piver II associée à une lymphadénectomie pelvienne. L'élargissement latéral de ces hystérectomies (de type Piver III ou IV) ne semble devoir être réalisé que de nécessité en fonction des constatations locales, sachant qu'il est toujours difficile de faire la part, en peropératoire, entre du tissu tumoral résiduel au sein de fibrose post radique et des remaniements purement radiques stérilisés. L'extension de principe de l'exérèse latéralement ne semble pas devoir être indiquée en l'absence de bénéfice attendu et surtout du fait du risque accru de morbidité, en particulier urinaire. C'est dans les cas où un élargissement de nécessité a dû être pratiqué que les complications urétérales à type de sténose ou de fistule pourront être observées plus fréquemment. Le curage lombo aortique a habituellement été réalisé initialement afin d'étendre les champs d'irradiation à l'étage lombo aortique en cas d'envahissement, apportant une amélioration de la survie par ce traitement avec cependant un niveau de preuve qui reste discuté. Dans les cas où le curage lombo aortique n'a pas été pratiqué, l'intervention peut débiter par le curage à ce niveau et contre indiquer dans certaines équipes l'exérèse pelvienne jugée alors inutile.

Les **exentérations** pelviennes sont réalisées pour les cancers primitifs dans les stades IIIB et surtout IVA du fait de l'atteinte vésicale et / ou rectale et dans les cas de récurrences où ce type d'exérèse prédomine en dehors de quelques cas accessibles à une colpectomie ou une exérèse uniquement latéro pelvienne avec résection urétérale. Après exentération pelvienne, des procédés de reconstruction sont envisagés afin de diminuer l'impact psychologique et fonctionnel de ces résections en rétablissant un schéma corporel le plus proche de la normale et afin de diminuer le risque de complications secondaires fréquentes à type de fistule et/ou occlusion digestive secondaire à l'incarcération de l'intestin grêle dans le vide pelvien avec des parois cruantées et dévascularisées par l'irradiation et la chirurgie.

Après exentération pelvienne antérieure ou totale, une dérivation urinaire doit être confectionnée. Depuis janvier 1993, nous réalisons dans la majorité des cas (80 %) des dérivations trans intestinales continentales de type Miami. Ce procédé comporte la confection d'un réservoir à basse

pression à partir du caecum et du côlon ascendant, dans lequel sont réimplantés les uretères tutérisés par des sondes d'entéro-cysto-plastie dont l'extrémité peut être éversée pour éviter les complications à type de sténose. La continence est assurée par la valvule de Bauhin et la tubulisation de la dernière anse iléale sur une sonde de Foley 14. Dans les périodes précédentes les dérivations avaient été réalisées avant 1984 par des urétérostomies cutanées puis par des dérivations trans intestinales non continentales à partir de l'iléon, du jéjunum ou du côlon transverse. Les complications des dérivations urinaires continentales ont été significativement moins fréquentes et moins importantes (ne nécessitant pas de réintervention) par rapport aux autres procédés de dérivation. Ceci s'explique en grande partie par le fait que les anastomoses sont pratiquées sur des segments moins irradiés et avec la remise en continuité digestive sur le côlon transverse droit ou l'angle droit situé en dehors des champs de radiothérapie [7]

Après exentération pelvienne postérieure ou totale, le plus fréquemment supra lévatorienne dans la mesure où le plancher pelvien n'est généralement pas envahi, une anastomose colo rectale basse peut être réalisée (près de 70 % dans notre expérience), le plus fréquemment par agrafage trans suturaire termino terminal. Une stomie temporaire de protection est pratiquée dans la majorité des cas (environ 70 %) du fait du risque de fistule secondaire à une irradiation de plus de 45 Grays, associée à une curiethérapie et du fait d'une dévascularisation d'autant plus importante que l'exentération a été totale. Dans ces indications une anastomose fonctionnelle a été obtenue dans plus de 60 % des cas, les échecs étant liés soit à des fistules anastomotiques soit à des poursuites évolutives de la maladie [8]. Le comblement pelvien de la cavité doit être réalisé chaque fois que possible pour diminuer le risque d'occlusion et fistule secondaire. Une épiploplastie permet, en fonction de la qualité et du volume de l'épiploon, de réaliser un bon comblement avec du tissu bien vascularisé et a représenté plus de la moitié des gestes de comblement après exentération pour cancer du col. Les autres procédés utilisés ont permis dans le même temps une reconstruction vaginale soit postérieure, soit totale par un lambeau musculo cutané de grand droit de l'abdomen vascularisé par le pédicule épigastrique inférieur [9]. Ce lambeau bien vascularisé est fiable, assure une bonne qualité de comblement du fait de son volume, permet une reconstruction vaginale et une fermeture avec une bonne cicatrisation du périnée en cas d'amputation anale. Depuis le début de réalisation de ce procédé en 1990, nous avons eu recours à cette technique de plus en plus fréquemment dans ces indications : 11, 24 et 33 % des cas sur les périodes respectives de 5 ans entre 1986 et 2000. Une complication mineure a été observée au niveau de la plaque non résorbable mise en place pour renforcer la paroi abdominale ainsi qu'une éventration secondaire après mise en place d'un treillis résorbable. Un décès a par contre été observé après nécrose d'une épiploplastie ayant nécessité une réintervention chez une patiente âgée.

Résultats

Les taux de mortalité dans les 90 jours postopératoires, ont décru au fil du temps dans notre expérience de manière similaire aux données de la littérature grâce aux progrès des techniques chirurgicales et de réanimation. Ce taux était de 10 % globalement de 1980 à 2000 parmi 113 exentérations pour cancer du col, avec une diminution après 1985 : 6 % (5/82) versus 19 % (6/31). Les causes des décès étaient médicales 6 fois et chirurgicales 5 fois. La morbidité postopératoire, toutes complications confondues dans les trois mois postopératoires, reste importante dans notre expérience comme dans la littérature (50 %), en notant une diminution du taux de morbidité après 1995 : 38 % (8/21) versus 53 % (49/92).

Les résultats en termes de survie des cancers du col localement avancés ont été sur une série antérieurement publiée [7, 10] avec un recul actuel de 10 ans, de 60 % à 5 ans et de plus de 50 % à 10 ans parmi 35 cas opérés après radio chimiothérapie concomitante et curiethérapie, avec des survies équivalentes entre les stades IB2 à IIB d'une part et III et IVA d'autre part : respectivement à 5 et 10 ans, 53 et 53 % versus 60 et 53 %. Les survies sans récurrences ont été à 5 et 10 ans de 60 % et 57 % sur l'ensemble des patientes, 59 % et 59 % pour les stades IB-IIB, 64 % et 56 % pour les stades III-IVA. Le contrôle pelvien a été de 88,6%. Sur une série plus importante actuelle de 106 patientes ainsi traitées avec un recul moindre, les survies actuarielles à 2 et 5 ans ont été de 85 et 78 %, sachant que les événements s'observent comme dans la précédente série principalement durant les trois premières années avec un délai médian de 7 mois de survenue des récurrences locales et de 20 mois de survenue d'évolution métastatique. Enfin, parmi 43 patientes de stade III ou IVA ainsi traitées, les survies sans récurrences avec un délai moyen de suivi de 55 mois ont été de 66,3% à 5 ans.

Ces taux de survie se comparent favorablement avec les meilleures survies rapportées dans les études randomisées de radiothérapie ou radio chimiothérapie et curiethérapie sans exérèse chirurgicale : 67% à 2 ans [11] et à 3 ans [5], 81 % à 4 ans pour des stades IA2 à IIA [12], 62 et 73 % à 5 ans [3, 13]. Les survies étaient de 83 % à 3 ans dans le meilleur des deux bras dans l'étude de Keys ayant comporté une hystérectomie systématique pour des stades IB2 de plus de 4 centimètres.

Les taux de survie après résection de récurrences locales ont été globalement de 45 et 35 % à 2 et 5 ans parmi 66 cas opérés à visée curative. Les taux de survie sont en fait extrêmement dépendants de la sélection des indications et principalement de la localisation de la récurrence, de sa taille, du stade initial et de l'âge de la patiente [14]. Les localisations centro pelviennes sont majoritairement opérées dans des conditions curatives avec des marges d'exérèse saines et satisfaisantes avec des taux de survie de 50 et 40 % à 2 et 5 ans. Les résultats seront d'autant meilleurs que ces récurrences sont uniquement vaginales, comme ceci a été rapporté dans la littérature [14]. Par contre, les difficultés d'exérèse des récurrences latérales et pan pelviennes, atteignant l'une ou les deux parois pelviennes, sont source de complications postopératoires plus fréquentes et importantes et de moins

bons résultats. Cependant, du fait de l'absence d'alternative thérapeutique efficace, il est licite d'envisager ce type d'exérèse avec un élargissement dans les parois pelviennes et une radiothérapie ou curiethérapie complémentaire sur ces parois, qui a pu donner des résultats favorables dans ce type de situation avec des survies de 49 % [15].

Conclusion

- 1) La chirurgie d'exérèse du col garde une place discutée pour les cancers localement avancés de stade IB2 à IIB faisant l'objet d'un essai randomisé ;
- 2) Cette exérèse du col apparaît moins discutée dans les stades III et IVA, compte tenu du pourcentage élevé de résidu tumoral et des résultats inférieurs rapportés avec traitement exclusif par les agents physiques ;
- 3) La chirurgie garde une place importante dans le traitement des récurrences locales, certainement centro pelviennes, et plus discutée lorsqu'il existe une atteinte latéro pelvienne.

Références

1. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001 ;358 :781-86
2. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*. 1999 Apr 15;340(15):1154-61
3. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999 Apr 15;340(15):1137-43.
4. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999 Apr 15;340(15):1144-53
5. Withney CW., Sause W., Bundy BN., et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes : a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 :1339-48.
6. Classe JM, Morice P, Rodier JF, Rauch P, Lasry S, Houvenaeghel G. Pathologic evaluation of pelvic radiotherapy with concurrent cisplatin-based chemotherapy followed by surgery in treatment of locally advanced cervical cancer : a retrospective multicentric experience of French Federation of Cancer Centers. *EJSO* 2002 ;28(3) :300.
7. Houvenaeghel G, Moutardier V, Karsenty G, Bladou F, Lelong B, Buttarelli M, Delpero JR. Major complications of urinary diversion after pelvic exenteration for gynaecologic malignancies : a 23-year mono-institutional experience in 124 patients. *Gynecol Oncol* 2004 ;92(2) :680-3.
8. Moutardier V, Houvenaeghel G, Lelong B, Mokart D, Delpero JR. Colorectal function preservation in posterior and total supralevator exenteration for gynaecologic malignancies : an 89-patients series. *Gyn Oncol* 2003 ;89(1) :155-9.
9. Ghouti L, Houvenaeghel G, Moutardier V, Delpero JR. Rectus abdominis musculocutaneous flap in radical oncopelvic surgery : a safe and useful procedure. *EJSO* 2004, 30, 2, 132.
10. Resbeut, D, Cowen, P, Viens, M, Noirclerc, T, Perez, J, Gouvernet, J.R, Delpero, M, Gamarre, L, Boubli, G, Houvenaeghel. Concomitant chemoradiation prior to surgery in the treatment of advanced cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol* 1994; 54: 68-75.
11. Rose PG., Bundy BN., Watkins EB., et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cer-

- vical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1144-53.
12. Peters WA., Liu PY., Barret 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.
 13. Percy R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, MacLean G, Souhami L, Stuart G, Tu D. 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 15 ;20(4) :891-3.
 14. Martino M, Houvenaeghel G, Hardwigsen J, Moutardier V, Resbeut M, Delpero JR. Pelvic recurrence of cancers of the uterine cervix. A study of a series of 49 cases. *Ann Chir*1997 ;51(1) :36-45.
 15. Höckel M. Laterally extended endopelvic resection. Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. *Gyn Oncol* 2003, 91 : 369-377.