

## El problema de las metástasis para-aórticas en cáncer de cuello uterino

Hernán Castro Vita

Centro Médico Deán Funes, Córdoba, Argentina

### Resumen

El cáncer de cuello uterino (CCU) puede metastatizar a los ganglios para-aórticos (PA) con frecuencia creciente, acorde al estadio inicial. El Grupo Ginecológico de EE. UU. (GOG) evaluó quirúrgicamente 621 pacientes con CCU y comunicó una incidencia de 6% para aquellos con estadio I vs. 25% con estadio III. Mientras más avanzado sea el estadio p TN, mayor es la posibilidad de diagnosticar ganglios positivos y de mayor tamaño. También, a mayor volumen de las adenopatías más difícil el control local con cualquier terapéutica y mayor posibilidad de metástasis a distancia. Este análisis bibliográfico analiza el estado actual del papel de la cirugía, radioterapia y quimioterapia en el logro de controlar este desfavorable evento para curar la enfermedad.

Se enfatizan los logros recientes tanto en el diagnóstico como en la terapéutica de las metástasis de esta enfermedad en los ganglios PA. Se remarcan algunos hechos importantes tales como el uso del PET para diagnóstico y seguimiento, la utilización de la laparotomía por vía retroperitoneal para determinar el estado de los ganglios PA, y el tratamiento de radioterapia y quimioterapia. Se le da relieve a la utilización de la intensidad modulada (IMRT) como técnica radiante capaz de entregar mayor dosis con menos complicaciones. Probablemente conllevará al mejor manejo de las metástasis PA, y por ende un resultado terapéutico en CCU.

**Palabras clave:** cáncer de cuello uterino, metástasis ganglionares para-aórticas, evaluación y tratamiento de metástasis para-aórticas

### Abstract

Cancer of uterine cervix (CCU) can metastasizes to the para-aortic nodes (PA) with increasing frequency according to the initial stage. The Gynecology Group of the United States (GOG) evaluated surgically 621 patients with this disease. As the stage increases, the chances of having micro or macroscopic disease in PA, also increase. As bigger the volume of the PA metastasis is, the chances to control the disease decrease, and the incidence of distant metastasis increases. This analysis describes the present status of the diagnosis and treatment of this problem.

The most recent advances in the management of this problem are emphasized. In fact, better diagnosis and follow up of PA metastasis with utilization of PET, used of retroperitoneal laparotomy, use of chemotherapy and RT. This last treatment approach is highlights as a way to obtain an increases dose to the PA nodes and less complications, especially in the small bowel.

The rational utilization of these therapeutic strategies could give a better outcome for patients with CCU and PA metastasis

**Key words:** uterine cervix cancer, para-aortic ganglionar metastasis, evaluation and treatment of para-aortic metastasis

## El problema de las metástasis para-aórticas en cáncer de cuello uterino

Hernán Castro Vita

### Introducción

Es altamente reconocido que pacientes con cáncer de cuello uterino desarrollan metástasis para-aórticas (PA) groseras o subclínicas. El tratamiento combinado de quimioterapia (QT) más radioterapia (RT) ha mejorado la supervivencia de estos pacientes con cáncer locamente avanzado (más avanzados que en estadios IB2)<sup>1</sup>.

El hecho de reconocer mejor las metástasis PA con los métodos modernos de imagen y el mejor manejo terapéutico (ej., mejoría de las técnicas de RT con intensidad modulada, IMRT) de este evento, ha llevado a re-analizar el papel de la RT a región PA (con o sin QT) cuando se confirma o se sospecha involucramiento micro o macroscópico.

El estándar de tratamiento en el cáncer invasivo de cuello uterino es RT+QT en casi todos los estadios. La principal razón para no utilizar RT en forma rutinaria en la región PA en pacientes con alto riesgo de metástasis en esa área (tratamiento electivo), es el hecho de que se encontró menos efectivo el tratamiento con RT pélvica más PA vs. RT+QT<sup>2</sup>.

La dosis de RT electiva al área PA de 45 Gy conlleva un escaso índice de complicaciones a largo término<sup>3,4</sup>, y ha sido recomendada como tratamiento de elección para cáncer de cuello uterino antes que se probara la eficacia del tratamiento combinado con RT+QT. Sin embargo, cuando la CT se agrega a la RT de la región PA utilizando técnicas de 2D o 3D, las complicaciones aumentan exponencialmente<sup>5</sup>.

El tratamiento para metástasis macroscópicas en región PA es aún un desafío terapéutico. En el pasado, las series quirúrgicas demostraron ventaja en supervivencia con resección de ganglios linfáticos de 1.5 cm o mayores<sup>6,7</sup>. Se comprobó que dosis más altas de RT son necesarias para controlar grandes masas pélvicas y metástasis PA voluminosas<sup>8</sup>. Los principios radiobiológicos indican que para tumores que midan 2cm, dosis de al menos 60 Gy son necesarias para controlar la enfermedad<sup>9</sup>. Para metástasis de mayor tamaño se asume que son necesarias dosis mayores, o de ese rango con la combinación de sensibilizadores, QT o cirugía de cito- reducción.

Las metástasis micro y macroscópicas pueden estar presentes en la evaluación inicial, casi siempre acompañadas con metástasis en ganglios pélvicos; sin embargo, pueden desarrollarse meses o años posteriores al tratamiento inicial, y a menudo se presentan como un único patrón de fracaso, o junto a falla inicial y /o metastásica.

En este análisis se propone el tratamiento más razonable para pacientes con alto riesgo de tener metástasis subclínicas o macroscópicas, ya sea que se hayan diagnosticado antes o después del tratamiento definitivo de cáncer cervical.

### Diagnóstico y frecuencia de metástasis a la región para-aórtica

**El Grupo Ginecológico Oncológico de EE.UU. (GOG), llevó a cabo un estudio que evaluó quirúrgicamente a 621 pacientes con cáncer de cuello uterino. La incidencia de ganglios PA positivos fue del 6% para aquellos con estadio I, 16% para los estadios II y 25 % para los estadio III<sup>8</sup>; y rara vez ocurren metástasis PA sin coexistir con adenopatías pélvicas<sup>1,9</sup>. Estudios por imágenes con confirmación patológica demostraron que la linfografía resultó ser un**

## El problema de las metástasis para-aórticas en cáncer de cuello uterino

Hernán Castro Vita

**procedimiento muy confiable para diagnosticar ganglios positivos en cáncer de cérvix, con una sensibilidad y especificidad de alrededor del 80% y 70% respectivamente<sup>10,11</sup>. Sin embargo, este estudio no se utiliza en la actualidad por la inconveniencia de procedimiento y por advenimiento de la tomografía computarizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía con emisión de positrones (PET). En la actualidad la RMN y el PET son muy útiles para diagnosticar ganglios metastásicos de esta enfermedad (la sensibilidad y especificidad de estos procedimientos tienen un rango entre el 75-100%). Sin embargo, el PET no puede detectar lesiones de menos de 10 mm, pero es capaz de detectar tumor residual post-tratamiento y recaída tumoral ya sea en el tumor primario, en el área PA, o en zonas de metástasis distales<sup>12</sup>. Se recomienda que todos los pacientes con carcinoma de cérvix realicen un PET/TAC como procedimiento de estadificación pre-tratamiento. El PET/CT es el método más certero para detectar enfermedad metastásica en la región PA<sup>7,11,13</sup>.**

### Cirugía y metástasis en región para-aórtica

Para confirmar la metástasis PA en cáncer de cérvix, se debe realizar algún tipo de procedimiento quirúrgico. La estadificación quirúrgica no ha tenido un impacto en la supervivencia global de esta enfermedad y sí ha aumentado la tasa de complicaciones, cuando RT, o RT+QT acompañan este procedimiento<sup>11</sup>. Procedimientos tales como aspiración con aguja fina, muestreo laparoscópico y disección retroperitoneal (RP) PA, son otros procedimientos para realizar un diagnóstico patológico certero de las metástasis PA. El procedimiento RP tiene menor morbilidad que el procedimiento transperitoneal, especialmente cuando los pacientes tendrán RT post-cirugía. Cuando se resecan metástasis microscópicas vía RP, no existe evidencia que ese procedimiento se traducirá en mejoría del resultado final<sup>14</sup>. El único beneficio de esto, es evitar la administración de radioterapia extendida (EFRT) a la región PA cuando la disección es negativa, lo que previene potencialmente complicaciones post radiación.

### Tratamiento de los ganglios para-aórticos

El tratamiento de los ganglios PA se puede dar en tres situaciones clínicas: cuando existe sospecha de metástasis subclínicas, cuando se presentan metástasis macroscópicas, o cuando hay recaídas en ganglios PA.

#### Metástasis subclínicas

Dos estudios de Fase III analizan esta estrategia terapéutica. El primero, RTOG 79-20<sup>3</sup> incluyó pacientes con estadios IB2, IIA y IIB, y se hizo una aleatorización para recibir un grupo RT pélvica vs. RT pélvica más PA (EFRT). La supervivencia global a los 5 y 10 años fue menor en los pacientes que recibieron radioterapia pélvica sola (55 % vs. 44%, respectivamente) (p.002), la toxicidad se agravó en el grupo de EFRT. El segundo estudio realizado por el

## El problema de las metástasis para-aórticas en cáncer de cuello uterino

Hernán Castro Vita

EORTC4 incluyó pacientes con estadios más avanzados, 75% de ellos presentaron estadios IIB y III, aquellos con estadios IB y IIB fueron incluidos solamente si presentaban ganglios pélvicos positivos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir RT pélvica vs. EFRT. No hubo diferencias en supervivencia en ambos grupos; sin embargo, la tasa de fracasos en la región PA fue significativamente mayor en el grupo de RT pélvica. La alta tasa de fracasos pélvicos pudo haber disminuido el beneficio de la EFRT. En ambos estudios, EFRT fue asociada con un mayor índice de complicaciones grado IV, en especial en pacientes con cirugía abdominal previa. Desde la publicación de estos estudios, EFRT fue utilizada en pacientes con alto riesgo de albergar enfermedad microscópica en estadios IIB o más avanzados, ganglios positivos o PET positivo en el área PA. No obstante, los resultados del RTOG 90-01 mostraron que la RT pélvica más QT basada en platino, fue superior a la EFRT. La pregunta luego de esta publicación fue: ¿puede la EFRT ser dada en forma concomitante con QT en pacientes con alto riesgo de presentar enfermedad microscópica y mejorar así los resultados? Esta estrategia terapéutica podría utilizarse en pacientes con alto riesgo de enfermedad microscópica probado por imágenes (ej., PET) y/o confirmación quirúrgica.

### Tratamiento para metástasis macroscópicas iniciales

Grigsby y col. comunicaron en un estudio retrospectivo de 43 pacientes con carcinoma de cérvix y enfermedad metastásica macroscópica en los ganglios PA (probados por biopsia y/o linfografía), tratados con EFRT exclusiva con una dosis media de 43.5 Gy, una supervivencia causa específica de 49% a los 5 años. La mayoría de los fracasos fueron distales y/o en la pelvis (la mayoría de los pacientes presentaban estadios I y II). Otros autores informaron resultados similares en pacientes con características similares<sup>15-17</sup>. Estos estudios no determinaron las tasas de fracasos en el área PA post-terapia. Además, ninguno de estos estudios siguió a los pacientes con PET/TAC seriales luego de EFRT. Varia y col.<sup>18</sup> en un estudio del GOG de 86 pacientes con carcinoma del cuello uterino con metástasis PA patológicamente confirmadas y tratados con RT+QT concurrente (CDDP+5FU), obtuvieron resultados similares con un aumento de la tasa de complicaciones. Por principios radiobiológicos y por experiencia clínica, se asume que el control de adenopatías de más de 2cm necesita una dosis no menor a 60 Gy cuando la RT es utilizada en forma exclusiva.

Cuando se utiliza RT+QT simultánea, la dosis para controlar la enfermedad PA puede lograrse con dosis menores. Small y col.<sup>19</sup> comunicaron respuestas completas en 71% de pacientes con enfermedad macroscópica en ganglios PA, cuando RT+QT (CDDP) fue entregado a la región PA con una dosis media de radiación de 55.7 Gy. El control de las metástasis PA es un factor determinante para obtener una mejor supervivencia; puede observarse en los estudios previamente mencionados. El mecanismo parece explicarse por el hecho de que esta área es un nido de células tumorales propensas para la re-siembra metastásica.

Walker y col.<sup>20</sup> en el estudio Fase I - II del RTOG 98-04 con pacientes tratados con metástasis PA patológicamente comprobados, con un esquema de EFRT+ CDDP y paclitaxel, obtuvieron una supervivencia libre de enfermedad a los 48 meses del 50%, la más alta tasa de supervivencia lograda en este grupo de pacientes.

El tratamiento hiperfraccionado con EFRT<sup>21</sup> con QT simultánea, fue testeado en pacientes con metástasis PA en el estudio Fase I 92-10 del RTOG. Los resultados fueron desalentadores. La toxicidad grado I y II fue del 43%, y III y IV del 24%. La tasa de supervivencia fue inferior a la comunicada en estudios previos del RTOG con EFRT sola.

## El problema de las metástasis para-aórticas en cáncer de cuello uterino

Hernán Castro Vita

### Tratamiento de las recurrencias en región para-aórtica

Las recurrencias en la región PA con fracaso simultáneo en la pelvis o áreas distales tiene un pésimo pronóstico y deben ser tratadas en forma paliativa con RT o RT+QT, según el caso.

La incidencia de metástasis PA aisladas luego de tratamiento definitivo con RT es de alrededor del 2-10% y el pronóstico es favorable cuando el diagnóstico se realiza en pacientes asintomáticos.

Singh y col.<sup>22</sup> trataron recurrencias PA aisladas en uno o más ganglios PA y comunicaron que aquellos pacientes con metástasis sintomáticas (triada: dolor ciático, hidronefrosis y edema de pierna) tratados con RT, QT o ambas modalidades, murieron en menos de 18 meses desde la fecha en que se detectó la recurrencia; mientras que 6 de 7 pacientes asintomáticos en el momento del diagnóstico de las metástasis PA y tratados con EFRT y QT concurrente sobrevivieron entre 4-70 meses post terapia, y estaban vivos y libres de enfermedad cuando este estudio fue cerrado.

Este subgrupo de pacientes salvados por la RT+QT concomitante está siendo controlado con *surveillance* anual con imágenes abdominopélvicas de TAC y /o PET/TAC. Esto conduciría a detectar enfermedad PA antes que la misma se torne sintomática. El salvataje con RT+QT concomitante logró excelentes resultados en términos de supervivencia en pacientes que no tuvieron los hallazgos clásicos de enfermedad metastásica sintomática y desarrollaron recurrencia clínica en los ganglios PA exclusivamente<sup>23</sup>.

Las recaídas en cáncer de cérvix ocurren con mayor frecuencia en los tres primeros años posteriores al tratamiento; sin embargo, pueden ocurrir muchos años después. En el informe previo, la recurrencia aislada fue diagnosticada en 5 de 14 pacientes más de 36 meses después del tratamiento inicial.

### Estrategias para mejorar los resultados en pacientes con metástasis en ganglios para-aórticos

El tratamiento con EFRT+QT simultánea en pacientes con alto riesgo de albergar metástasis PA microscópicas, no ha sido probado en estudios de Fase III. Las series comunicadas utilizando RT con técnicas de 2 o 3 D (sin IMRT) demostraron un alto índice de complicaciones tempranas y tardías<sup>16</sup>. La IMRT es una técnica que puede disminuir la dosis a los tejidos normales, y en especial al intestino delgado, órgano responsable de la mayoría de las complicaciones cuando se irradia la región PA<sup>23</sup>.

En el estudio del RTOG 90-01<sup>2</sup> que demostró que los pacientes que recibieron RT+QT tuvieron mejor pronóstico que aquellos tratados con EFRT, no reclutaron pacientes tratados con IMRT; por lo tanto, la dosis de más de 45 Gy a la región PA no fue utilizada, por lo que se deduce que la dosis para controlar algunos casos de enfermedad microscópica y todos los casos de enfermedad subclínica, requieren dosis mayores a 45 Gy para tener posibilidades de controlar las metástasis.

Kodaira y col.<sup>24</sup> realizaron un estudio de Fase I y II en 40 pacientes con alta probabilidad de albergar enfermedad

## El problema de las metástasis para-aórticas en cáncer de cuello uterino

Hernán Castro Vita

subclínica (estadio III, IV; o IB/II con factores de alto riesgo: diámetro del primario > 5 cm y/o ganglios pélvicos positivos), y 5 pacientes con ganglios PA positivos comprobados por biopsia. Todos fueron tratados con IMRT más nedaplatino, y a pesar de observarse alta tasa de complicaciones (maneables), la supervivencia global y libre de progresión a los 5 años fue del 79 y 66.5% respectivamente (seguimiento medio 62 meses). Estos datos comparados con controles históricos revelaron un factor favorable de supervivencia. Los 5 pacientes con metástasis PA fueron controlados. Este estudio alternó CT+RT y administrando la QT antes, durante y post RT, completándose el tratamiento en 11 semanas.

Aunque el número de pacientes con enfermedad grosera en ganglios PA fue pequeño (n: 5 pacientes), todos aquellos con adenopatías fueron controlados.

Por lo tanto, la utilización de EFRT con IMRT en pacientes con alto riesgo de enfermedad microscópica, así como en aquellos con enfermedad macroscópica, es un tratamiento alternativo que merece la pena investigarse en estudios de Fase III. El grupo control debería ser RT pélvica más QT, que es el tratamiento convencional en la actualidad.

La consideración de agregar, en pacientes con enfermedad PA macroscópica, una linfadenectomía al tratamiento RT+QT (con o sin EFRT) es una opción razonable para disminuir el volumen tumoral y hacer así más efectivas las terapias no quirúrgicas. Si se realiza la linfadenectomía, es aconsejable hacerla a través de disección retroperitoneal por laparoscopia.

### Discusión

La enfermedad metastásica PA es un factor de pronóstico desfavorable, más aún en caso de adenopatías voluminosas. La RT ha sido efectiva en controlar alguna de estas metástasis (especialmente con enfermedad microscópica); sin embargo, cuando se diagnostica enfermedad grosera, el tratamiento conlleva mayor agresividad y complicaciones. La utilización de IMRT para tratar la zona PA es una alternativa que puede utilizarse con QT y/o cirugía. Con esta técnica radiante la dosis a la región PA puede incrementarse logrando mayor control tumoral y menos complicaciones.

Estudios futuros de Fase III lograrán encontrar la combinación más adecuada de este tratamiento radiante con otras modalidades clásicas, tales como QT, sensibilizadores, anticuerpos monoclonales, etc.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

### Bibliografía

1. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer: concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1198-200.
2. Eifel PJ, Winter K, Morris M, 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: 872-80.

## El problema de las metástasis para-aórticas en cáncer de cuello uterino

Hernán Castro Vita

3. Rotman M, Pajak TF, Choi K, et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA* 1995; 274: 387-93.
4. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother Oncol* 1988; 11: 101-12.
5. Levine DA, De Los Santos JF, Fleming GF, Barakat RR, Markman M, Randal ME. The Uterine Cervix. In: *Handbook for Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
6. Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twiggs LB. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cancer* 1998; 82: 2241-8.
7. Potish RA, Downey GO, Adcock LL, Prem KA, Twiggs LB. The role of surgical debulking in cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 979-84.
8. Gaffney DK, Erickson-Wittmann BA, Jhingran A, et al. ACR Appropriateness Criteria® on Advanced Cervical Cancer Expert Panel on Radiation Oncology-Gynecology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 609-14.
9. Kupets R, Thomas GM, Covens A. Is there a role for pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 87: 163-70.
10. Perez CA. Uterine cervix. In: Perez C, Brady L (eds): *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998.
11. Piver MS, Barlow JJ. High dose irradiation to biopsy confirmed aortic node metastases from carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1977; 39: a1243-6.
12. Suárez Fernández JP, Domínguez Grande ML, Maldonado Suárez A, García Bernardo L, Pozo García MA, Alfonso Alfonso JM. Aportación de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) al manejo de los tumores malignos de ovario y útero. *Oncología (Barc.)* 2005; 28: 218-31.
13. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti B. Lymph nodes staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3745-9.
14. Chiders JM, Hatch K, Surwit EA. The role of laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 38-43.
15. Berman ML, Keys H, Creasman W, DiSaia P, Bundy B, Blessing J. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1984; 19: 8-16.
16. Vigliotti AP, Wen BC., Hussey DH, et al. Extended field irradiation for carcinoma of the uterine cervix with positive periaortic node. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 501-9.
17. Nori D, Valentine E, Hilaris BS. The role of paraaortic node irradiation in the treatment of cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1469-73.
18. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1015-23.
19. Small W Jr, Winter K, Levenback R, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1081-7.
20. Walker JL, Morrison A, DiSilvestro P, von Gruenigen VE; Gynecologic Oncology Group. A phase I/II study of extended field radiation therapy with concomitant paclitaxel and cisplatin chemotherapy in patients with cervical carcinoma metastatic to the para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 78-84.
21. Grigsby PW, Heydon K, Mutch DG, Kim RY, Eifel P. Long-term follow-up of RTOG 92-10: cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 982-7.
22. Singh AK, Grigsby PW, Rader JS, Mutch DG, Powell MA. Cervix carcinoma, concurrent chemoradiotherapy, and salvage of isolated paraaortic lymph node recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 450-5.
23. Rash DL, Lee YC, Kashefi A. Clinical response of pelvic and para-aortic lymphadenopathy to a radiation boost in the definitive management of locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 317-22.

## El problema de las metástasis para-aórticas en cáncer de cuello uterino

Hernán Castro Vita

24. Kodaira T, Fuwa N, Nakanishi T, et al. Prospective study of alternating chemoradiotherapy consisting of extendedfield dynamic conformational radiotherapy and systemic chemotherapy using 5-FU and nedaplatin for patients in high-risk group with cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 251-8.