

**Feasibility studium med henblik på indtroduktion af hypoksi tracer hos patienter  
med cervixcancer**

## **Forord**

I samarbejde med LIFE er gennemført et studie på spontane hundetumorer, hvor der er foretaget perfusions skanninger samt PET skanninger med FDG såvel som Cu64ATSM med henblik på kortlægning af hypoksiske tumorområder i tumorerne. Næste step er introduktion af Cu skanninger hos patienter med cervixcancer.

Formålet er at undersøge om det med PET er muligt at kortlægge og mappe hypoksiske tumorområder. Det er endvidere studiets formål at indfører dynamisk ark behandling (RapidArc) og udefra de foretagne skanninger undersøge mulighederne for at ”dose-painte”.

## **Baggrund**

Cervixcancer (cancer colli uteri, livmoderhalskræft) udgår fra epitelet på portio og/eller i cervicalkanalen, og adskiller sig fra corpuscancer både i symptomatologi, ætiologi og behandling. Sygdommen opdeles i non invasiv (intraepitelial) og invasiv cancer.

Forstadier til cervixcancer (dysplasier og carcinoma in situ) har i Danmark været registreret siden 1968. Non invasiv cervixcancer kan behandles effektivt, hvilket formentligt har været en medvirkende årsag til et stærkt fald i forekomsten af egentlig invasiv cervixcancer i en række lande med et veludviklet sundhedsvæsen, heriblandt Danmark (Berget 1979, Gad 1978; Horwitz 1978, Sundhedsstyrelsen 1986, Madsen & Lyng 1987).

Incidensen af forstadier til cervixcancer anmeldt til Cancerregisteret i Danmark for perioden 1968-1972 var 59/100.000 kvinder og for perioden 1978-80 87/100.000 kvinder (Sundhedsstyrelsen 1986). Forstadierne optræder hyppigst i aldersgruppen 30-34 år, medens invasiv cancer især optræder i aldersgruppen 48-55år (Sundhedsstyrelsen 1986).

Antallet af forstadier, der årligt anmeldes til Cancerregisteret, er ca. 4 gange større end det registrerede antal tilfælde af invasiv cervixcancer.

Diagnosen invasiv cervixcancer defineres som stromainvasion på mere end 3 mm, og kan kun stilles på grundlag af histopatologisk vurdering.

Ca. 80-90 % af invasiv cervixcancer er planocellulære karcinomer, 10-15% adenokarcinomer hertil kommer et lille antal sarkomer og adenosquamøs karcinomer (NCI, 2005c) (ACS, 2004).

Planocellulært karcinom subclassificeres i 3 undertyper:

- 1) Storcellet non-keratiniseret.
- 2) Keratiniseret planocellulært karcinom.
- 3) Småcellet karcinom.

Fra 1943-1967 blev i Danmark fundet en konstant stigning i incidensen af invasiv cervixcancer, hvor det højeste registrerede antal var omkring 900, svarende til 32 pr. 100.000 kvinder. Siden er set et konstant fald nedtil under 600 tilfælde svarende til 18 pr. 100.000 kvinder i 1982 og 391 tilfælde svarende til 12 pr. 100.000 kvinder i 2000 (Cancerregisteret 2004:2).

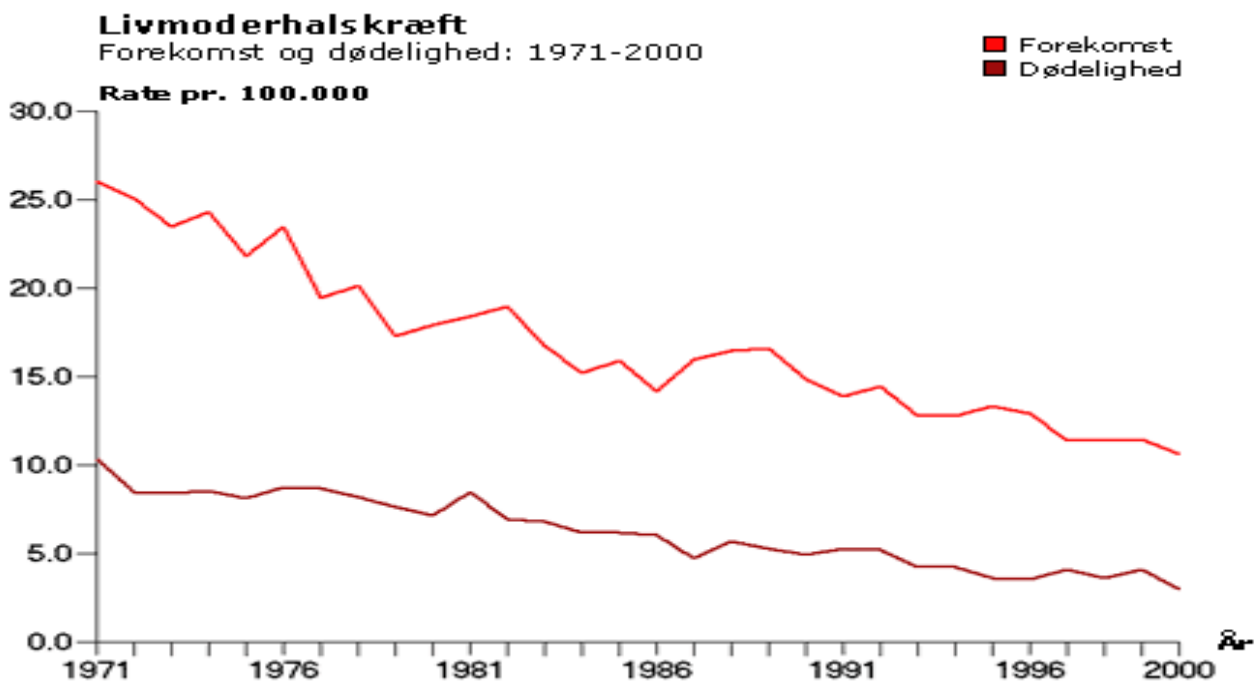


Fig. 1 Cervixcancer, incidens og mortalitet, DK

(www.cancer.dk)

Forekomst af cervixcancer er afhængig af socioøkonomiske status og alder, rygning, tidspunkt for første graviditet, antal af graviditeter, antal seksuelle partnere samt tidlig seksuel debut. Den største

risikogruppe er således ugifte kvinder med lav social status og mange seksuelle kontakter, medens risikoen er lavest blandt ortodokse jødiske og muslimske kvinder. Undersøgelser blandt katolske nonner har vist, at sygdommen aldrig optræder hos kvinder, der ikke har haft samleje. Det er således mest sandsynligt, at den maligne transformation af det planocellulære epitel i cervix skyldes venerisk overførte agens. Hvis cervixcancer er venerisk overført, må den mandlige partners seksuelle baggrund også spille en rolle for udvikling af cervix cancer. Enkelte undersøgelser af "the male factor" bekræfter, at antallet af seksualpartnere hos ægtefællen er af betydning, idet 15 eller flere partnere øger kvindens risiko for udvikling af cervixcancer ca. 8 gange.

Virale infektioner spiller tilsyneladende en væsentlig rolle for udvikling af cervixcancer. Genital infektion med herpes simplex virus type 2 (HSV-2) har været mistænkt for at spille en væsentlig rolle for udvikling af maligne forandringer i cervix epitelet. Undersøgelser viser at antistoffer mod HSV-2 virus påvises langt oftere hos kvinder med både forstadier til cervixcancer og egentlig invasiv cancer end blandt kvinder i en tilsvarende kontrolgruppe. Molekylærbiologiske undersøgelser har dog endnu ikke med sikkerhed kunne identificere HSV sekvenser, der er nødvendige for at opretholde den transformerede tilstand.

Andre vira har i de senere år været i søgelyset, og her er human papiloma virus (HPV) det vigtigste. HPV er en samlet betegnelse for over 100 forskellige typer virus. Kun nogle få af typerne giver anledning til forstadier og livmoderhalskræft. Således har forskning vist, at typerne 16 og 18 er årsag til 70 pct. af alle tilfælde af livmoderhalskræft. Andre HPV-typer som eksempel 6 og 11 kan medføre kønsvorter (kondylomer). HPV-DNA er fundet i cervikalt skrab fra kvinder med neoplastiske forandringer og denne virus synes i øjeblikket at være en af de væsentligste ætiologiske faktorer af infektiøs art.

Infektion med HPV er meget almindelig og ca. 80 pct. af alle seksuelt aktive kvinder har haft infektionen på et eller andet tidspunkt i deres liv. Infektionen er hyppigst hos unge kvinder mellem 20 og 30 år.

Hos en mindre gruppe kvinder kan HPV eller HSV-2 infektionen blive kronisk og dermed øge risikoen for at udvikler cervixcancer. Det er således sandsynligt at den maligne transformering af epitelet er multifaktoriel, hvor vira i højeste grad mistænkes at sætte denne proces i gang.

Der findes ingen behandling for HPV-infektion, men for nylig er der udviklet vacciner mod HPV.

Gardasil® fra SonofiPasteurMSD, der er markedsført i Danmark, samt Cervarix® fra GlaxoSmithKline, der forventes godkendt og markedsført i 2007.

Vaccinen beskytter mod infektioner forårsaget af HPV type 6, 11, 16 og 18, som kan give livmoderhalskræft, forstadier til livmoderhalskræft og kønsvorter. HPV type 16 og 18 er årsag til ca. 70 pct. af alle livmoderhalskræfttilfælde. HPV type 6 og 11 er årsag til ca. 90 pct. af alle tilfælde af kønsvorter.

Stadium	5 års overlevelse
I	80 %
II	60 %
III	35 %
IV	7 %

**TAB 1.** Prognosis for cervixcancer. 5 års overlevelsen stammer fra Annual Report on the result of treatment of carcinoma of the Uterus, Vagina, and Ovary. Stockholm, 1973, vol 16 og inkluderer ca. 61.000 patienter.

### FIGO og pTNM klassifikationer ( se appendix A)

Table 9  
Carcinoma of the cervix uteri: patients treated in 1999–2001. Overall survival (%) after 5 years by age group and FIGO stage

Age at diagnosis	Overall 5-year survival (%)									
	Ia1	Ia2	Ib1	Ib2	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb
15–29	100.0	91.7	88.5	62.8	80.1	57.5	–	27.9	–	–
30–39	98.4	95.1	89.9	74.5	72.6	68.7	39.8	40.3	13.8	–
40–49	99.5	96.4	93.4	79.3	74.5	67.4	40.4	43.9	23.5	10.0
50–59	96.7	100.0	87.1	78.0	79.8	68.1	56.0	45.3	22.4	10.8
60–69	92.7	84.5	86.5	75.9	73.3	68.7	38.1	46.0	19.5	15.0
70–79	90.7	100.0	81.5	67.9	69.0	60.0	38.0	38.7	35.1	9.2
80+	–	66.7	58.1	53.3	46.2	31.4	25.4	12.2	–	–
All age groups	97.5	94.8	89.1	75.7	73.4	65.8	39.7	41.5	22.0	9.3

### Tab 2. 5-års overlevelsen

#### Rationale for strålebehandling

Behandlingen er afhængig af tumorudbredning, hvorfor en omhyggelig stadieinddeling er vigtig.

Er invasionen mindre end 3 mm ses næsten aldrig spredning af sygdommen, hvorfor der kun udføres en simpel abdominal hysterectomi (van Nagel & Barber 1982, Coppleson M 1981). Behandlingen af stadium Ib og IIa kan enten være kirurgisk eller aktinisk. Behandlingsresultaterne er stort set ens, om end komplikationerne er forskellige ved de to behandlingsformer (Perez 1985). I områder med et højt udviklet sundhedssystem foretrækkes normalt operation til kvinder under 60-65 år. Til ældre kvinder samt patienter med øget operationsrisiko gives aktinisk behandling.

Stadium IIb - IVa behandles kun aktinisk.

Strålebehandlingen vil som oftest være en kombination af ekstern behandling i kombination med brachyterapi. Strålebehandling gives i dag altid i form af højvoltagebehandling fra en linear accelerator. Behandlingen er tidligere oftest givet som opponerende felter mod pelvis med afdækning af uterus og vagina, den såkaldte split (Perez 1983). I de senere år er flere centre gået over til 4-felt teknik, den såkaldte box-teknik (Mould 1984). Box-teknikken muliggør en mindskelse af dosis i kritiske organer og tillader, at man kan undgå splitten, der ikke med sikkerhed afdækker hverken portio eller rectum.

Den nyeste teknik til planlægning af strålebehandling, intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT) giver mulighed for at tilpasse dosisfordeling til targetudbredelsen og risikoorganer. Ved hjælp af 5- eller 7-felts teknikken ændres stråleintensiteten hele tiden under behandlingen. De nye teknikker giver mulighed for en større præcision i behandlingen og dermed plads til dosis-eskalation i tumorområdet samtidigt med en dosis-reduktion til risikoorganer. Ved inverse dosisplanlægning angives, hvilke doser man ønsker i forskellige områder, hvorefter computeren beregner, hvordan de enkelte felter og segmenter skal vægtes for at give den bedste terapeutiske ratio.

IMRT bruges fortrinsvis til behandling af kræftformer i hovedhals-regionen, cervixcancer og prostatacancer. Radioterapiklinikken er endvidere nordisk center for behandling af mesotheliomer med den ny teknik.

I 1920'erne blev der påvist en sammenhæng mellem tid/dosis, tumorkontrol og bivirkninger (vævsnekroser). Der udviklede sig 2 skoler inden for brachyterapi af cervixcancer, hvor den ene, Paris/Manchester skolen advokerede for en lav dosis givet over et langt tidsrum, medens Radiumhemmet i Stockholm gik ind for anvendelse af kraftigere ladede applikatorer, hvor en stor dosis blev givet 2-3 gange over et kortere tidsrum (van Nagell & Barber 1982).

I begyndelsen af dette århundrede blev kun anvendt radium, men senere blev dette mange steder udskiftet med cæcium<sup>137</sup> og kobolt<sup>60</sup>. Direkte applicering af radioaktive kilder i patienten medfører betydelige strålehygiejniske problemer, idet det ikke kan undgås, at hospitalspersonalet bliver udsat for radioaktiv stråling. Der er derfor udviklet forskellige afterloading systemer, hvor de radioaktive isotoper kan anbringes i applikatorerne enten manuelt, mekanisk eller elektronisk. Brug af afterloading har yderligere den fordel, at man kan anbringe applikatorerne uden tidspres på grund af strålingsrisiko, og desuden kan der nemmere foretages en røntgenkontrol af oplægningen.

For at standardisere doseringen har Manchester systemet indført referencepunkterne A og B.

Punkt A defineres som punktet 2 cm lateralt og 2 cm ovenover orificium externum colli uteri.

Punkt B ligger 3 cm lateralt for punkt A.

Uanset hvilken teknik der anvendes, er der dog fælles principper for brachyterapi. Der anlægges dels en interuterin applikator og dels applikatorer direkte mod portioområdet. Dette kan være i form af ovoider i fornices eller en ringapplikator.

I dag bruger man i den vestlige verden computerstyret afterloadingsystemer, hvor det er muligt at individualisere behandlingen. På grundlag af billedediagnostiske undersøgelser i form af CT eller MR-scanning kontrolleres applikatorernes placering, og der kan udregnes behandlingsforslag og isodosekurver. Det er herefter muligt at afgøre, hvorvidt tumorområdet er dækket ind samt få et overblik over doser i kritiske organer (blære og rectum).

Behandlingen kan enten gives som high-dose eller low-dose rate (Mould 1984). Ved low-dose rate gives den interkavitære behandling som regel 2 gange med en behandlingstid på 10-16 timer. Kilden er som regel cæcium<sup>137</sup>

High-dose rate gives 4-5 gange i behandlingsforløbet, og behandlingen er kun af få minutters varighed. Kilden er som regel kobolt<sup>60</sup>.

Hver behandlingstype har sine fordele, men erfaringsmæssigt er bivirkningerne lettere at styre ved low-dose rate terapi.

Som nævnt ovenfor, er der mange kombinationsmuligheder, og behandlingen af cervixcancer varierer fra center til center. Man er dog stort set enige om nogle hovedprincipper som skitseret i tabel I.

Postoperativ strålebehandling af cervixcancer kan komme på tale ifald der under operationen påvises spredning til regionære lymfeknuder. Der er aldrig påvist en dokumenteret effekt af en sådan behandling, men en række analyser af ikke-randomiserede undersøgelser kan tyde på overlevelsesgevinst af adjuverende stråleterapi. Behandlingen gives som regel på opponerede felter til pelvis og evt. paraaortiske lymfeknuder, hvis der er påvist sygdom her. Doser varierer fra 50 - 60

Gy fordelt på fraktioner på 1.5 - 2.0 Gy.(Nagell og Barber, 1982).

Et specielt problem udgør paraaortiske metastaser. I Danmark udføres ikke rutinemæssigt eksploration af paraaortiske glandler i forbindelse med radikal hysterektomi. Kirurgisk stadielindeling af patienter med sygdom, der normalt ikke opereres finder slet ikke sted. Fundet af paraaortiske metastaser er således et mere eller mindre tilfældigt fund, og der er ikke her i landet en ensartet holdning til dette problem. Fra undelandske undersøgelser vides det at frekvensen af spredning til paraaortiske lymfeknuder varierer fra få % i de små stadier og op til ca. 40 % i de største stadier. Fem års overlevelsen blandt patienter med paraaortiske metastaser, der har modtaget postoperativ strålebehandling er 20 - 40 % (Nori, 1985, Lovecchio, 1989).

En prospektiv studie med i alt 120 ptt., som blev gennemført i samarbejde mellem Radioterapiklinikken og Onkologisk Klinik, Finsencentret samt PET-enheden og Gynækologisk Klinik, Juliane Marie viste en høj sensitivity and specificity mhp diagnosticering af pelvine og paraaortale lymfeknudemetastaser (Loft et al 2007). Studiet kunne påvise metastasering til pelvine lymfeglandler i 3 ptt, til paraaortale glandelstationer i 15 ptt samt fjernmetastaser i 10 ptt. Undersøgelsen har ledt til ændret behandlingsstrategi i næsten 25 % af ptt og resulteret i paradigmeskift inden for diagnostik af cervixcancer på RH.

Selvom behandlingsresultaterne er bedredes gennem de senere år får stadig op til 30-40% af patienterne, hvad angår de store stadier, lokalt tilbagefald inden strålebehandlet område. En metode til at bedre resultaterne på kan være at dosiseskalere i stråleresistente områder. Cu-skanningerne skal danne basis for at udvikle en teknik mhp teknisk at kunne gennemføre en sådan behandling.

### **Konkomitant kemoterapi**

Flere randomiserede undersøgelser har tidligere vist, at der opnås bedre lokalkontrol og overlevelse, såfremt der samtidig med strålebehandlingen behandles med hydroxyurea, specielt i de avancerede stadier.

Peters et al vist, at man for patienter, som har fået foretaget Wertheim's operation, men med positive pelvine lymfeknuder eller sygdom i resektionsrand eller parametre, kan forbedre 5 års overlevelsen ved at kombinere strålebehandlingen med Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> og 5FU 4 g infunderet over 96 timer givet hver 3. uge kan øge 4-års overlevelsen fra 63 % - 81 % (Peters et al).

I 1999 er dog publiceret adskillige undersøgelser, der viser klar gevinst, såfremt der samtidig med strålebehandlingen også gives Cisplatin. Således har Keys et al. vist i IA bulky disease, at 3-års overlevelsen kan øges fra 74 % til 83 % i gruppen, som behandles med strålebehandling og ugentlig

Cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>/uge x 6) (Keys et al.). Ligeledes har Morris et al i en randomiseret undersøgelse (RTOG 9001) vist, at med Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> givet hver 3. uge kombineret 96-timers infusion af 5FU, at man for alle stadier taget over ét øger 5-års overlevelsen fra 58 % til 73 %, og at man for stadie III og IV kan øge 5-års overlevelsen fra 57 % til 63 % (Morris et al). I 2004 publiceret Eifel et al i et update af RTOG 9001 en statistisk signifikant overlevelsesgevinst for de små stadier (stage IB-II) i Cisplatin-armen. Man kunne i denne studie ikke påvise nogen signifikant effekt på de større stadier. Samstemmende har Rose et al for stadie IIB til IVA vist, at man med enten ugentlig Cisplatin eller Hydroxyurea/Cisplatin og 5FU hver 3. uge kan nedsætte den relative risiko for død til henholdsvis 61 % og 58 % i forhold til kontrolarmen, som blev behandlet med Hydroxyurea alene (GOG120). En for nylige publiceret `Long-Term Follow-Up` på disse data kunne demonstrere en fortsat signifikant positiv effekt på progressions free survival, dog uden forbedring af lokoregionært kontrol eller overall survival for stage IIIB-IVA (Rose et al 2007).

Der er således overordentlig god evidens for, at patienterne bør have Cisplatin samtidig med strålebehandlingen, hvorimod det endnu ikke er klart, hvorvidt det er nødvendigt også at behandle patienterne med 5FU.

### **Terapistrategi**

Alle ptt, som henvises under diagnosen cervixcancer får inden indlæggelse foretaget FDG-PET/CT skanning. Herefter indlægges de i gynækologisk klinik Y til stadieinddeling på leje 7 i samarbejde med onkologisk klinik. Efter PET/CT-scanning og evaluering under UA visiteres ptt til enten kirurgi eller strålebehandling med konkomitant Cisplatinbehandling.

Ptt med PET pos lymfeknude (pelvine eller paraaortale) indlægges til kirurgisk stadieinddeling på afd.Y. Under operationen fjernes de suspekter lymfeknuder radikalt, hvis dette ikke kan lade sig gøre nøjes med biopsier af de PET suspekter områder.

Disse ptt. skal endvidere tilbydes deltagelse i et ph.d. projekt, hvor man anvender 3D-ultralydscanninger og sentinel node undersøgelse til evt. ultralydvejledt biopsi af patologiske lymfeknuder.

Alle ptt. med påvist spredning til pelvine/paraaortale lymfeknuder tilbydes ekstern strålebehandling med IMRT-teknologi eller RapidArc for at kunne opnå dosis eskalation til 64 Gy i metasasesuspekter områder.

I forbindelse med dosisplanlægningen foretages endvidere en Cu<sup>64</sup>ATSM PET/CT/MR skanning for at kortlægge hypoksiske områder af tumorene.

Patienter, som får ekstern strålebehandling for cervixcancer skal have concomitant kemoterapi i form af Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> (maksimum dosis per behandling 70 mg) givet ugentligt i alt 6 gange, således at sidste infusion gives samtidigt med, at patienterne får første intrakavitære behandling. Infusionen gives 3-4 timer før strålebehandlingen. Kontraindikationer til konkomitant Cisplatinbehandling er insufficient nyrefunktion (GFR < 50ml/min), moderat til svær neuropati, knoglemarvsinsufficiens. Klinisk hørenedsættelse anses som relativ kontraindikation, hvor man anbefaler audiometri til videre udredning.

Første kemoterapiserie skal planlægges på første eller anden strålebehandlingsdag. Behandlingerne gives i ambulatorium 3981.

#### Stadium Ia

Ptt. bør primært få foretaget en simpel hysterektomi. Ved de sjældne tilfælde med kirurgisk kontraindikation kan der gives strålebehandling efter retningslinier som angivet under stadium Ib.

#### Stadium Ib (< 2cm).

Ptt. under 65 år bør primært opereres ad modum Wertheimer eller Okabayasi.

Ptt. over 65 år eller hvor der er kirurgisk kontraindikation er behandlingen aktinisk., se nedenfor.

#### Stadium Ib & IIa (> 2 cm), IIb samt IIIb

Ekstern strålebehandling med IMRT eller RapidArc 2,0 Gy x 23, 5 F/W til totaldosis på 46 Gy.

I sammenhang med sidste konkomitant kemobehandling gives 1. intrakavitær behandling ved microSelektron 17,5 Gy svarende til punkt A. Efter en uges pause gives 2. brachyterapi ligeledes 17,5 Gy til punkt A. Denne behandling gives som puls-dose rate med en puls (1.7 Gy) per time.

#### Stadium III a

Hos patienter med dyb nedvækst i vagina fås ikke sufficient dækning af tumorområde i vagina. Denne gruppe af patienter skal tilbydes implantation og mikroSelektron-behandling, således at den eksterne strålebehandling efterfølges af interstitiel brachyterapi, hvor der gives 30 Gy/0,6 Gy/h.

#### Stadium IVa (uden lymfeknudemetastaser)

Ekstern strålebehandling med IMRT eller RapidArc 2,0 Gy x 23, 5 F/W til totaldosis på 46 Gy efterfulgt af interstitiel brachyterapi (30 Gy/0,6 Gy/h).

#### Stadium Ib & IIa (radikalt opereret) med positive lymfeknuder.

Postoperativ strålebehandling med IMRT eller RapidArc, 1,8 Gy x 27, 5 F/W til totaldosis på 48,6 Gy.

#### Alle stadier med pelvine /paraaortiske metastaser (biopsiverificerede)

Ekstern strålebehandling med intensitetsmoduleret- teknik med 1,6 Gy x 32, 5 F/W til primærtumor og uterus (totaldosis på 50 Gy) og 2Gy x 32, 5 F/W mod PET pos. lymfeknudemetastaser (totaldosis op 64 Gy).

I sammenhang med sidste concomitant kemobehandling gives 1. intrakavitær behandling ved Seletron 17,5 Gy svarende til punkt A. Efter en uges pause gives 2. Seletronbehandling ligeledes 17,5 Gy til punkt A. Denne behandling gives som puls-dose rate med en puls per time.

I forbindelse med behandlingen foretages endvidere to Cu<sup>64</sup>ATSM PET/CT/MR skanning for at kortlægge udviklingen af hypoksiske områder af tumorerne. Første gang midtvejs og sidste gang umiddelbart ved afslutning den eksterne strålebehandling.

### **Terapiplanlægning**

Stadium Ib & IIa > 2cm, IIb, IIIa & IIIb.

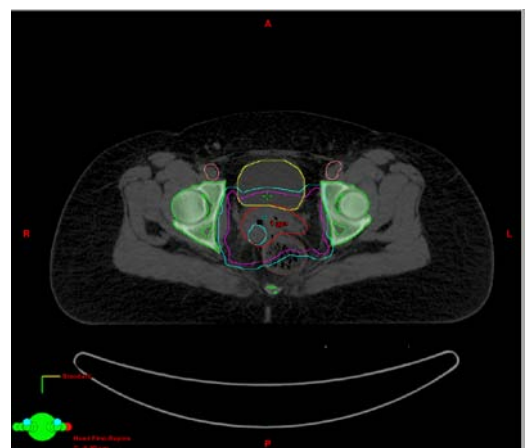
### **Behandling**

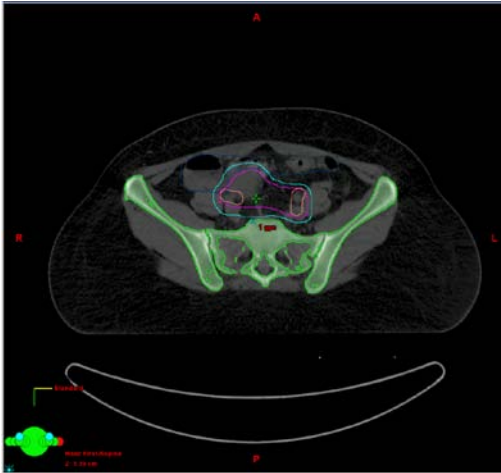


- a) Nødvendige undersøgelser: EKG, EDTA-clearance > 50ml/min, urin-abs, evt. urindyrkning, hæmoglobin, leukocytter, thrombocytter, Se-kreatinin, Se-elektrolytter, koagulationsfaktorer samt blodtype ved vaginale blødninger, basiske fosfataser, LDH, bilirubin, BT, vægt og højde. Der skal udføres i.v. urografi eller renografi, ved mistanke om afløbshindring. Audiometri anbefales ved klinisk hørenedsættelse.
- b) På den fusioneret PET-CT/MR-scanning indtegnes:
- Primærtumor+1,5 cm margin, uterus og vagina op til 2 cm fra distale del af primærtumor (CTV U)
  - Alle lymfeknudestationer i bækkenet inkluderende iliaca communis, iliaca interna/obtoratoria, iliaca externa, parametriske, pararektale men ikke præsakrale lymfeknuder (CTV P)
- c) Samt følgende risikoorganer:
- Blære
  - Rectum
  - Sigmoidium
  - Tynd-og Tyktarm
  - Knoglemarv (alle knoglestrukturer i strålefeltet, minus 1,5 mm fra yderste volumengranse til at ekskludere cortex)
- d) Fiksation: rød knæpude og fodstøtte
- e) Terapiscanning: alle ptt. scannes primært med helekrops FDG og Cu64-ATSM PET/CT-scanning og MR-scanning op til diaphragma inden planlægning af strålebehandlingen. Alle ptt. scannes med applikatorer i forbindelse med 1. og 2. brachyterapi (MR og CT).
- f) Strålekvalitet og energi: 6-18 MV fotoner.
- g) Feltplanlægning:  
Strålebehandling gives med RapidArc eller IMRT-teknikken
- CTV(U/P)+1,5 cm = PTV.

- Kramiel grænse: Promontorium.
  - Laterale, anterior og posteriore grænser: PTV
  - Caudale grænse: 1 cm under foraminae obturatoriae (evt. nedrykket på indikation, f.eks. ved betydelig tumoredvækst i vagina).
- h) Der tilstræbes en dosisvariation på  $< 5\%$  i tumorområdet.  
Constraints for risikoorganer se UG036
- i) Dosering + fraktionering: 2,0 Gy x 23, 5 fraktioner pr. uge.
- j) Tolerance:  $< 3\text{mm}$ .
- k) Daglig opstilling med ExacTrac eller Conebeam- CT

**Fig 2**





Rød kontur er GTV og blå er PTV

Stadium IVa

### **Behandling**

som UG026, Dosering + fraktionering 2.0 Gy x 23, 5 fraktioner pr. uge

Radikalt hysterektomeret (højrisiko patienter)

### **Behandling**

- a) Nødvendige undersøgelser: EKG, EDTA-clearance > 50ml/min, urin-abs, evt. urindyrkning, hæmoglobin, leukocytter, thrombocytter, Se-kreatinin, Se-elektrolytter, basiske fosfater, LDH, bilirubin, BT, vægt og højde. Audiometri anbefales ved klinisk hørenedsættelse
- b) Target: pelvine og obturale lymfeknuder (se CTV/PTV (U) ved UG026).
- c) Fiksation: rød knæpude og fodstøtte
- d) Terapiskanning: se UG 026
- e) Behandling gives med IMRT eller RapisArc teknikken
- f) Strålekvalitet og energi: 6-18 MV fotoner.
- g) Feltgrænser : Som UG026
- h) Dosering + fraktionering: 1,8 Gy x 27, 5 pr. uge
- i) Tolerance: < 3mm.

Primær cervixcancer med biotisk verificeret pelvine lymfeknudemetastaser

### **Behandlings**

Strålebehandling gives med IMRT eller RapidArc-teknikken.

- a) Nødvendige undersøgelser: EKG, EDTA-clearance > 50ml/min, urin-abs, evt. urindyrkning,

hæmoglobin, leukocytter, thrombocytter, Se-kreatinin, Se-elektrolytter, koagulationsfaktorer, basiske fosfater,, bilirubin, BT, vægt og højde. Audiometri anbefales ved klinisk hørenedsættelse. Renografi ved forhøjet se-creatinin eller tegn til hydronephrose. Blødningstid, koagulationstid, blodtype ved vaginale blødninger.

b) På den fusioneret CT/MR-scanning indtegnes:

- Uterus, parametrium primærtumor og vagina op til 2 cm fra distale del af primærtumor (totaldosis 50 Gy)
- PET/CT positiv lymfeknudemetastaser (totaldosis 64 Gy)

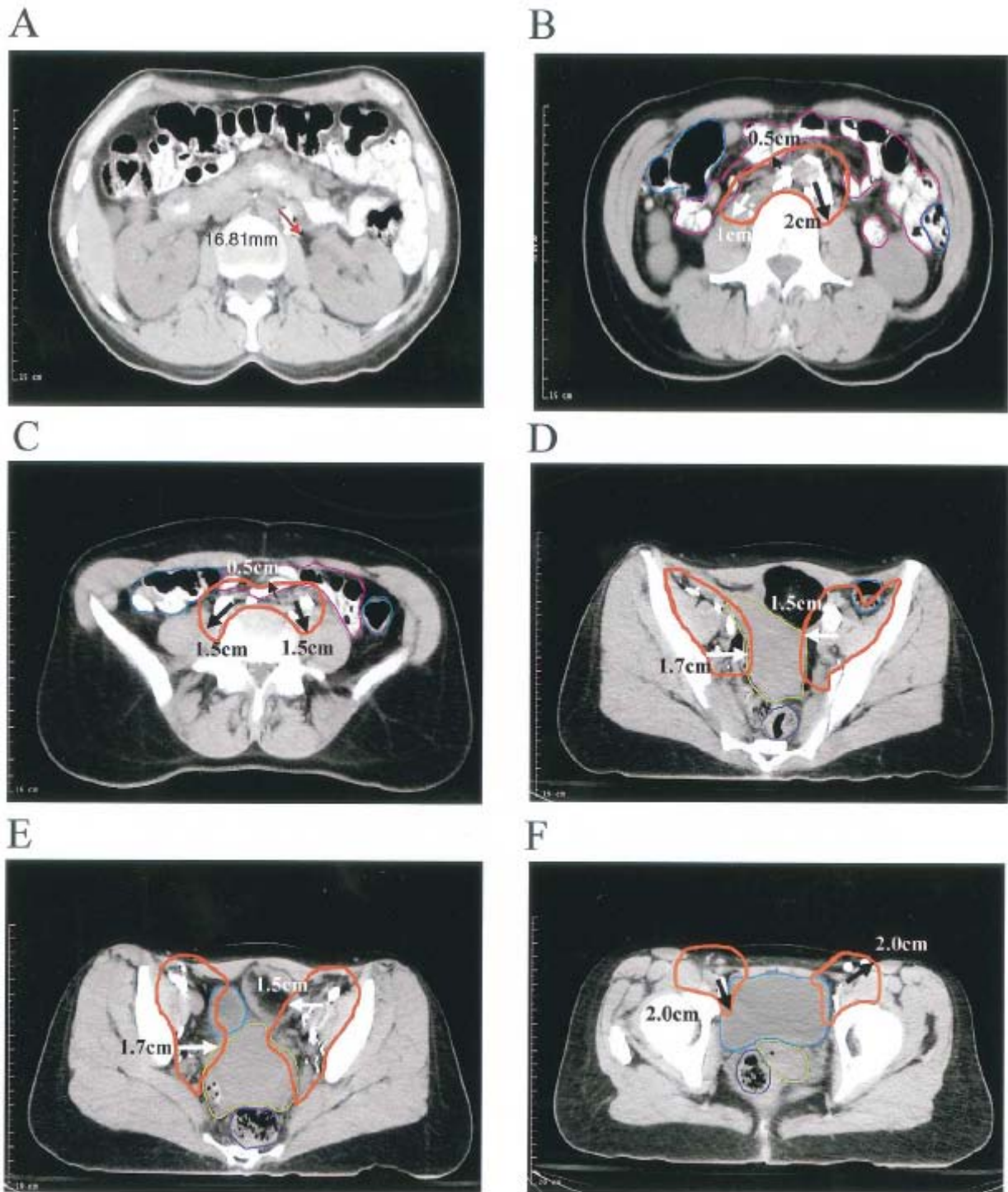


Fig. 1. Cross-sectional CT images demonstrating technique to measure distance of LAG-avid lymph nodes to adjacent vessel and nodal CTV delineation at various anatomic levels. (A) Furthest distance from lymph node to vessel wall determined on a Voxel-Q computer (Marconi, Cleveland, OH). (B) Para-aortic lymph node CTV. (C) Common iliac lymph node CTV. (D) External iliac CTV, including lateral group. (E) External iliac CTV, including medial (obturator) group. (F) Inguinal lymph node CTV. CTV depicted by thick orange line. Small bowel demarcated by thin magenta, large bowel by thin blue, rectum by thin dark purple, bladder by thin turquoise, and uterus by thin yellow-green line.

(Chao 2002)

c) Samt følgende risikoorganer:

- Blære
- Rectum
- Tyndtarm
- Medulla
- Knoglemarv (alle knoglestrukturer i strålefeltet, minus 1,5 mm fra yderste volumengranse til at ekskludere cortex)

d) Fiksation: rød knæpude og fodstøtte

e) Terapiscanning: ja.

f) Strålekvalitet: 6-18 MV

g) Feltplanlægning:

CTV(50)+0,7 cm =PTV(50). PTV (50) skal behandles med 50 Gy på 32 fraktioner. Der accepteres en max. dosis på 50 Gy og en min. dosis på 47,5 Gy

CTV(64)+0,7 cm =PTV (64). PTV (63) skal behandles med 64 Gy på 32 fraktioner. Der accepteres en max. dosis på 68,5 Gy og en min. dosis på 60,8 Gy.

Dosishastigheden skal være mindst 0,1 Gy pr. minut i det kliniske targetområde i henhold til ICRU

h) Constraints for risikoorganer:

Struktur	Limit (Gy)	Volumen over limit (%)	Minimum (Gy)	Maksimum (Gy)
Tyndtarm	30	50	20	40
Rectum	40	40	35	46
Blære	40	40	30	46
Medulla	45	5	10	45
Knoglemarv	20	40	5	46

i)Tolerance: < 3 mm.

j)Daglig opstilling med ExacTrac eller Conebeam- CT

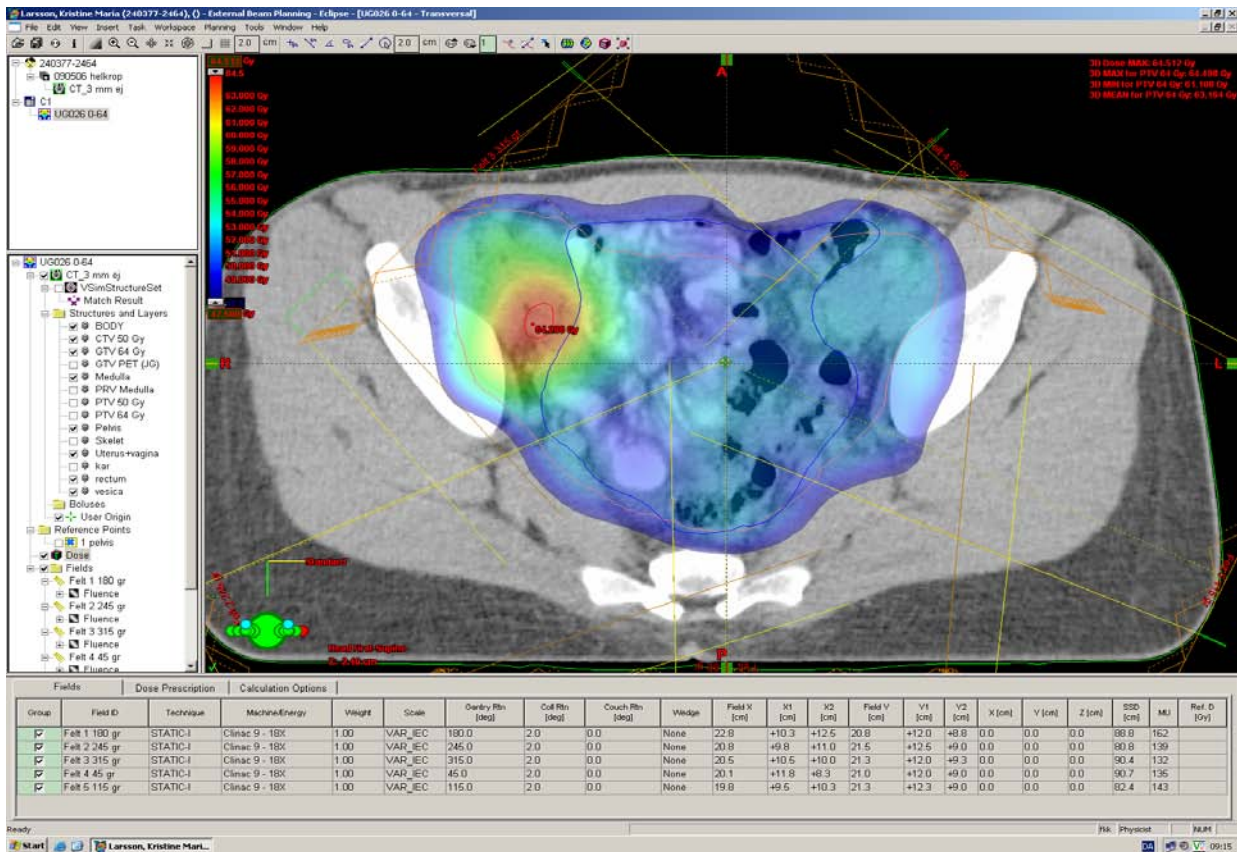


Fig. 3 IMRT, 5-felts teknik for c.cervicis uteri med hø.sidig bækkenvægsmetastaser

## Primær cervixcancer med biotisk verificeret paraaortale lymfeknudemetastaser

### **Behandling**

Strålebehandling gives med IMRT eller RapidArc teknikken.

- Nødvendige undersøgelser: EKG, EDTA-clearance > 50ml/min, renografi ved forhøjet se-creatinin eller tegn til hydronephrose, urin-abs, evt. urindyrkning, hæmoglobin, leukocytter, thrombocytter, Se-kreatinin, Se-elektrolytter, basiske fosfater, LDH, bilirubin, BT, vægt og højde. Audiometri anbefales ved klinisk hørenedsættelse. Koagulationsfaktorer, blødningstid, koagulationstid og blodtype ved vaginale blødninger.
- På den fusioneret CT/MR-scanning indtegnes:
  - Uterus, parametrium primærtumor og vagina op til 2 cm fra distale del af primærtumor (totaldosis 50 Gy)
  - PET/CT positiv lymfeknudemetastaser (totaldosis 64 Gy)
- Samt følgende risikoorganer:

- Blære
- Rectum
- Tyndtarm
- Medulla
- Knoglemarv (alle knoglestrukturer i strålefeltet, minus 1,5 mm fra yderste volumengranse til at ekskludere cortex)
- Lever , ventriklen og nyre

d) Fiksation: rød knæpude og fodstøtte

e) Terapiscanning: ja.

f) Strålekvalitet: 6-18 MV

g) Feltplanlægning:

CTV(50)+0,7 cm =PTV(50). PTV (50) skal behandles med 50 Gy på 32 fraktioner. Der accepteres en max. dosis på 50 Gy og en min. dosis på 47,5 Gy

CTV(64)+0,7 cm =PTV (64). PTV (63) skal behandles med 64 Gy på 32 fraktioner. Der accepteres en max. dosis på 68,5 Gy og en min. dosis på 60,8 Gy.

Dosishastigheden skal være mindst 0,1 Gy pr. minut i det kliniske targetområde i henhold til ICRU.

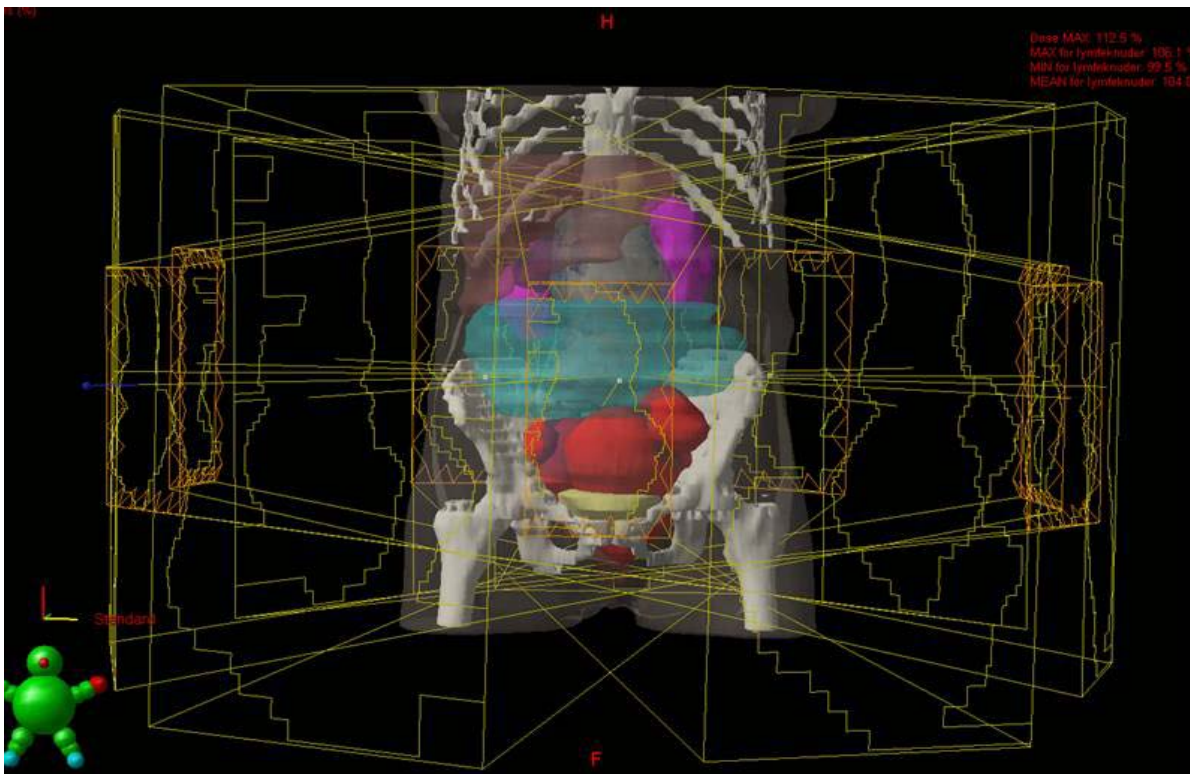


Fig. 4 IMRT, 7-felts teknik for paraaortale lymfeknudemetastser

h) Constraints for risikoorganer:

Struktur	Limit (Gy)	Volumen over limit (%)	Minimum (Gy)	Maksimum (Gy)
Nyrer	10	33	5	23
Lever	30	33	20	45
Tyndtarm	30	50	20	40
Rectum	40	40	35	46
Blære	40	40	30	46
Medulla	45	5	10	45
Knoglemarv	20	40	5	46

i) Tolerance: < 3 mm.

j) Daglig opstilling med ExacTrac eller Conebeam- CT

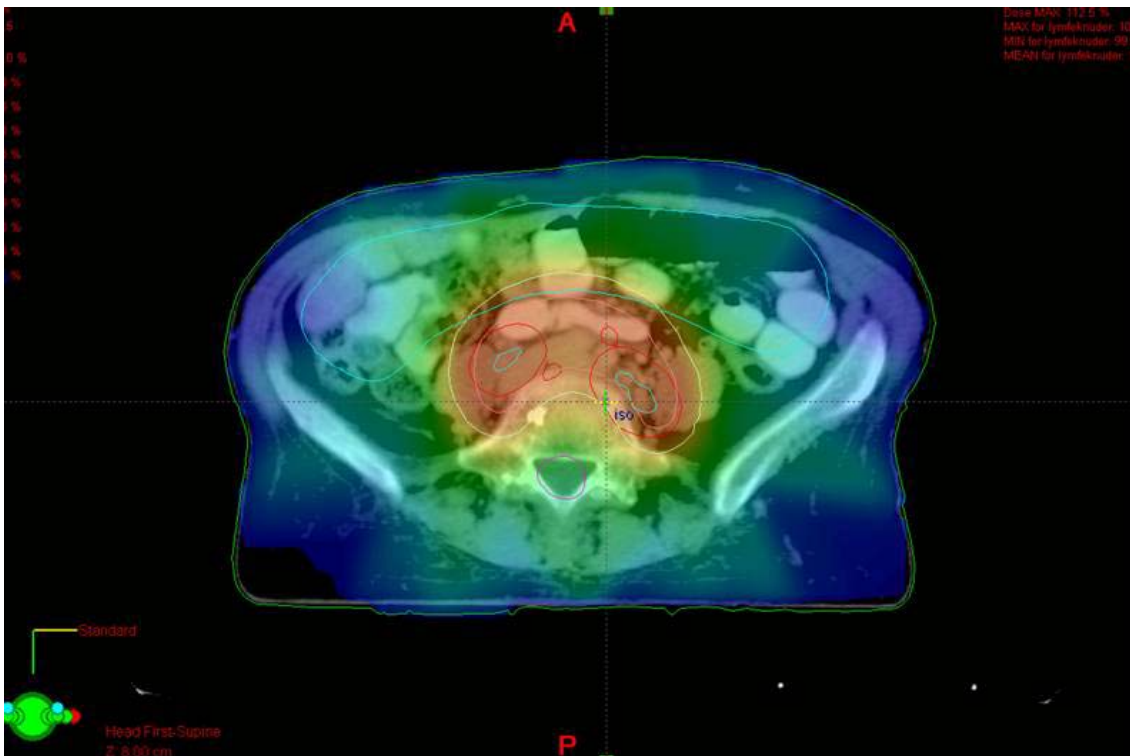


Fig. 4 Dosisfordeling ved IMRT

Recidivbehandling for biotisk verificeret paraaortale lymfeknudemetastaser

**Behandling**

Strålebehandling gives med IMRT eller RapidArc teknikken.

- a) Nødvendige undersøgelser: EKG, EDTA-clearance > 50ml/min, renografi ved forhøjet se-creatinin eller tegn til hydronephrose, urin-abs, evt. urindyrkning, hæmoglobin, leukocytter, thrombocytter, Se-kreatinin, Se-elektrolytter, basiske fosfater, LDH, bilirubin, BT, vægt og højde. Audiometri anbefales ved klinisk hørenedsættelse. Koagulationsfaktorer, blødningstid, koagulationstid og blodtype ved vaginale blødninger.
- b) På den fusioneret CT/MR-scanning indtegnes:
  - PET/CT positiv lymfeknudemetastaser (totaldosis 64 Gy)
- c) Samt følgende risikoorganer:
  - Tyndtarm
  - Medulla
  - Knoglemarv (alle knoglestrukturer i strålefeltet, minus 1,5 mm fra yderste volumengranse til at ekskludere cortex)
  - Lever , ventriklen og nyre
- d) Fiksation: rød knæpude og fodstøtte
- e) Terapiscanning: ja.
- f) Strålekvalitet: 6-18 MV
- g) Feltplanlægning:

CTV(64)+0,7 cm =PTV (64). PTV (63) skal behandles med 64 Gy på 32 fraktioner. Der accepteres en max. dosis på 68,5 Gy og en min. dosis på 60,8 Gy.

Dosishastigheden skal være mindst 0,1 Gy pr. minut i det kliniske targetområde i henhold til ICRU.

- h) Constraints for risikoorganer:

Struktur	Limit (Gy)	Volumen over limit (%)	Minimum (Gy)	Maksimum (Gy)

Nyrer	10	33	5	23
Lever	30	33	20	45
Tyndtarm	30	50	20	40
Medulla	45	5	10	45
Knoglemarv	20	40	5	46

i) Tolerance: < 3 mm.

j) Daglig opstilling med ExacTrac eller Conebeam- CT

### **Bivirkninger til strålebehandling**

Næsten alle patienter får lettere fibrose i behandlingsområderne, der dog for de fleste patienters vedkommende ikke giver store bivirkninger.

Der ses en tæt relation mellem alvorlige bivirkninger og totaldosis til risikoorganer. Perez et al. kunne påvise en statistisk signifikant øgning af urogenitale bivirkninger grad III fra 3% til 5%, når totaldosis af blæren overskred 80 Gy og bivirkninger fra rectum fra 4% til 9% ved rectal dosis over 75 Gy (Perez 1999). Disse observationer støttes af flere prospektiv og retrosektiv studier ( Montana 1989, Nutting CM 2000, Weiss E 1999, Heron 2003).

Siden etablering af konkomitant behandling med Cisplatin ses desuden en stærk øget antal af ptt., som udvikler urogenitale og gastrointestinale bivirkninger grad III/ IV. Specielt kemo-irradiation for cervixcancer med paraaortale lymfeknudemetastaser medfører alamerende øgning af gastrointestinale (35% Grade 3 and 4) and urogenitale (9% Grade 3 and 4) komplikationer (Morris 1999, Grigsby 1998)

En del, specielt yngre kvinder, klager over seksuel dysfunktion efter behandlingen. Forbigående tarm- og blæregener ses hos en stor del af patienterne. Disse forsvinder dog som regel efter 3-4 måneders forløb. Alvorlige tarm- og blæregener, der kan kræve kirurgiske indgreb, ses hos ca. 5 % af patienterne. Sene bivirkninger kan opstå fra måneder til år efter behandlingen. (Thranov & Engelholm, 1995), (Thranov, Toronto). Den alvorligste bivirkning til strålebehandling er sekundære neoplasmer i form af leukæmi (AML) (Pedersen-Bjergaard 1986), planocellulære karcinomer i blære,

vagina og hud samt sarkomer. Sekundær cancer optræder 2-20 år efter behandlingen (Storm 1988). Med IMRT teknologien kan ekstern strålebehandling optimaliseres med tilpassning dosisfordeling til targetudbredelsen og beskytte kritisk normalvæv. I mindre ikke- randomiseret studier kunne allerede nu påvises en forbedret toksicitetprofil, når ptt. med cervixcancer fik ekstern strålebehandling med IMRT-teknikken ( Mundt 2001, Salama 2006, Esthappan 2004). Pga øget lavtdosis-områder i normalvævet, regnes dog med at intensitetsmoduleret radioterapi vil resultere i stigende incidens af stråleinduceret sekundære cancer.

### Follow-up

Alle ptt. følges ambulant hver 3. måned de første 2 år, herefter hver 6. måned til i alt 5 år, hvorefter pt. afsluttes.

Ptt., som blev behandlet med RapidArc eller IMRT-teknikken grundet PET pos. Lymfeknudemetastaser vil tilbydes PET/CT-scanning 3 mdr efter afsluttet strålebehandling.

Ved hvert ambulant besøg foretages gynækologisk undersøgelse med henblik på evaluering af både komplikationer og tumor kontrol. Anamnese og morbiditeten vurderes efter RTOG's skala.

Organ/tissue	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
BLADDER	None	Slight epithelial atrophy, mild telangiectasia (microscopic haematuria)	Moderate frequency, generalized telangiectasia, intermittent macroscopic haematuria	Severe frequency and dysuria, severe generalized telangiectasia (often with petechiae), frequent haematuria, reduction in bladder capacity (<150 cc)	Necrosis contracted bladder (capacity < 100 cc), severe haemorrhagic cystitis, fistula
INTESTINUM/RECTUM	None	Mild diarrhea, mild cramping, bowel movement $\leq$ 3 times daily, slight rectal discharge or bleeding	Moderate diarrhea and colic, bowel movements > 3 times daily, excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Obstruction or bleeding requiring surgery	Necrosis, perforation, fistula
VAGINA	None	Slight atrophia, dryness, sexual dysfunction	Severe atrophia, topagglutination, slight bleeding	Severe atrophia with pain, superficial necrosis	Severe necrosis or fistula

Tab.3 RTOG Late Radiation Morbidity Scoring Scheme



**Appendix : FIGO og pTNM klassifikationer (www.dgc.eu.com)**

<b>Tumorudbredning</b>	<b>FIGO</b>	<b>pTNM</b>
Primærtumor kan ikke vurderes	0	PTX
Ingen tegn på primærtumor		pT0
Carcinoma in situ		PTis
Tumor begrænset til uterus	I	pT1
Histologisk verificeret præklinisk tumor	IA	pT1A
Infiltration $\leq 3$ mm <sup>8</sup> , horisontal spredning $\leq 7$ mm	IA1	pT1A1
Infiltration $> 3$ mm <sup>8</sup> , $\leq 5$ mm, horisontal spredning $\leq 7$ mm	IA2	pT1A2
Klinisk tumor begrænset til cervix uteri eller præklinisk tumor $> pT1A2$	IB	pT1B
- Tumorstørrelse $\leq 4$ cm	IB1	pT1B1
- Tumorstørrelse $> 4$ cm	IB2	pT1B2
Tumorerinfiltration uden for uterus men ikke til pelvisvæg eller vaginas nedre 1/3	II	pT2
- Uden infiltration i parametrier	IIA	pT2A
- Med infiltration i parametrier*	IIB	pT2B
Tumor infiltrerer ud til pelvisvæggen og/eller infiltrerer nedre 1/3 af vagina og/eller forårsager hydronefrose eller ikke fungerende nyre	III	pT3
Tumor infiltrerer nedre 1/3 af vagina men når ikke ud til pelvisvæg	IIIA	pT3A
Tumor infiltrerer ud til pelvisvæggen og/eller forårsager hydronefrose/ikke fungerende nyre	IIIB	pT3B
Tumor infiltrerer blære- eller rektummukosa og/eller spreder sig udenfor pelvis	IVA	pT4
Regionale lymfeknuder ikke vurderet		pNX
Ingen regionale lymfeknudemetastaser		pN0
Regional lymfeknudemetastase		pN1
Fjernmetastaseforhold ukendt		pMx
Ingen fjernmetastaser		pM0
Fjernmetastase	IVB	pM1

*<sup>§</sup>Infiltrationsdybden defineres som afstanden fra tumors dybeste infiltrationspunkt til nærmeste overgang mellem stroma og det overflade- eller kirtlepitel, hvorfra tumor udgår. Karindvækst ændrer ikke stadiet.*

*\*Tumorceller i parametriets lymfe- eller karbaner skal ikke opfattes som parametrieinvasion.*

## Referencer

- Annual report on the results of treatment of carcinoma of the uterus, vagina, and ovary. Stockholm 1973; 16:
- Arneson AN & Kao MS: Long-term observations of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 1987; 156: 614.
- Berget A: Screening for cervical neoplasia. A survey of the assumptions from studies in Maribo amt. *Disputats*. 1979.
- Broder AC: Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 99, 1932; 1670.
- Cancer incidence in Denmark 1985, Danish cancer society, Danish cancer registry, Copenhagen 1988.
- Coppleson M (ed.): *Gynecologic Oncology. Fundamental principles and clinical practice*. Churchill Livingstone, New York 1981.
- ChaoKSC,Lin,M.. Lymphangiogram-assisted lymph node target delineation for patients with gynecologic malignancies. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 54, No. 4, pp. 1147–1152, 2002.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1341-1346
- Esthappan J, Mutic S, Malyapa RS, Treatment planning guidelines regarding the use of CT/PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive paraaortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Mar 15;58(4):1289-97.
- Gad C: *Livmoderhalskræft i Frederiksberg kommune 1951-1972. En undersøgelse med henblik på virkningen af den cytologiske 1962-1972*. FADL's forlag 1978.
- Grigsby PW, Lu JD, Mutch DG et al., Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41 (1998), pp. 817–822.
- Filtenborg, T., Hansen, H.H., Engelholm, S.A., Rørth, M.: A phase II study of ifosfamide, carboplatin, and cisplatin in advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Annals of Oncology* 4; 485-488, 1993.
- Gerszten K, Colonello K, Heron DE, et al. Feasibility of concurrent cisplatin and extended field radiation therapy (EFRT) using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2006 Aug;102(2):182-8. Epub 2006 Mar 3.
- Hermanek P & Sobin LH: *UICC TNM classification of malignant tumours*. Fourth, fully revised edition. Springer-Verlag, Berlin 1987.
- Heron DE, Gerszten K, Selvaraj Rn, et al. Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms small star, filled. *Gynecol Oncol*. 2003 Oct;91(1):39-45.
- Horwitz O & Madsen M: *Evaluering af folkeundersøgelsen mod livmoderhalskræft i Københavnsamt 1968-72*. Medicinske meddelelser. Sundhedsstyrelsen 1978.
- Jørgensen M, Theilade K, Strøyer I, Engelholm S. A.: Treatment of advanced or recurrent carcinoma and the uterine cervix with ifosfamide, carboplatin, cisplatin, and bleomycine. *ECCO 7*, Jerusalem, November 1993.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
- Loft A, Berthelsen AK, Roed H, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2007 Jul;106(1):29-34.

Lovencchio JL, Averette HE, Donato D, Bell J: 5-year survival of patients with periaortic metastases in clinical stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 43-45.

Madsen M, Lynge E: Dødeligheden af cervix cancer i Danmark 1943-1982. *Ugeskr Laeger* 1987; 149: 2039-2044.

Montana GS, Fowler WC. Carcinoma of the cervix: analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16 (1989), pp. 95-100.

Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-43.

Mould RF: Brachytherapy 1987. Proceedings 3rd International Selectron user meeting, Innsbruck Austria, 1987.

Mundt AJ, Roeske JC, Lujan AE. Clinical experience with intensitymodulated whole pelvic radiation therapy (IM-WPRT) in patients with gynecologic malignancies. *ASTRO Abstract* 1084, 43rd annual meeting; 2001

Nori D, Valentine E, Hilaris BS: The rate of paraortic node irradiation in the treatment of cancer of the cervix. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1469-1473.

Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP et al. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (2000), pp. 649-656.

Papnicolaou GN: Survey of the actualities and potentialities of exfoliative cytology in cancer diagnosis. *Ann Intern Med*, 1949; 31: 661.

Perez CA, Camel HM, Kuske RR et al.: Radiation therapy alone in treatment of carcinoma of the uterine cervix: A 20-years experience. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 127-148.

Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H et al.: Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. *Cancer* 1983; 51: 1393-1402.

Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA, et al. Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: Dosimetric and clinical correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:855-866.

Peters WA III, Liu PY, Barrett R, et al. Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk, early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: report of a phase III inter-group study. Presented at the 30th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists, San Francisco, March 20-24, 1999.

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.

Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, et al.: Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2804-10

Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, et al. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):1170-6.

Storm H: Second primary cancer after treatment for cervical cancer. Late effects after radiotherapy. *Cancer* 1988; 61: 679-688.

Sundhedsstyrelsen: Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft. Udvalget vedrørende livmoderhalskræftundersøgelse, 1986.

Thranov I, Engelholm SA, Knudsen, JB: Optimering af strålebehandling af cervixcancer. Introduktion af CT-scanning

baseret ekstern strålebehandling og low-dose-rate afterloading teknik på Rigshospitalet. Ugeskrift for Læger, 157:18.2569-2574, 1995.

Thranov I, Engelholm SA: Complications after radiotherapy of cervical carcinoma (CCU). A prospective study. FIGO 94, 16th World Congress of Gynecology and Obstetrics. Montréal, Canada, September 1994.

Van Nagell JR, Barber HRK (eds.): Modern concepts of gynecologic oncology. John Wright PSG Inc. Bristol 1982.

Vermorken JB et al.: Phase II study of bleomycin vindesine, mitomycin-C, and cisplatin in recurrent and/or metastatic squamous cancer of the uterine cervix. Proc ASCO, 1987; 6:120.

Weiss E, Hirnle P, Arnold-Bofinger H et al. Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma Stage I and II. Radiother Oncol 53 (1999), pp. 37–44.