

VLOGA RADIOTERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU GINEKOLOŠKIH TUMORJEV

The role of radiotherapy in the treatment of gynaecological tumors

doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za radioterapijo

bsegedin@onko-i.si

IZVLEČEK

Obsevanje je ena od ključnih vrst zdravljenja tumorjev rodil. Pri raku materničnega telesa in raku zunanjega spolovila pride največkrat v poštev pooperativno obsevanje. Radikalno obsevanje je zdravljenje izbora pri bolnicah z inoperabilno boleznijo in bolnicah, ki zaradi slabega stanja zmogljivosti ali pridruženih boleznih niso sposobne za operativno zdravljenje. Vloga obsevanja v zdravljenju raka jajčnikov je predvsem paliativna. Nasprotno pa obsevanje predstavlja zdravljenje izbora pri bolnicah z lokalno in lokoregionalno napredovalim rakom materničnega vratu, po uspešnosti zdravljenja pa se obsevanje lahko primerja s kirurgijo tudi pri bolnicah z lokalizirano obliko bolezni. Akutni sopojavi različnih stopenj se med obsevanjem pojavijo pri več kot polovici bolnic. Kronični sopojavi so ob uporabi modernih obsevalnih tehnik redkejši, a še vedno lahko pomembno vplivajo na bolničino kvaliteto življenja. Pri obvladovanju sopojavov obsevanja ter rehabilitaciji bolnic po zdravljenju ima pomembno vlogo osebje zdravstvene nege.

Ključne besede: ginekološki tumorji, radioterapija, brahiterapija, stranski učinki

ABSTRACT

Radiotherapy plays a vital role in the treatment of gynaecological malignancies. The role of radiotherapy in patients with endometrial and vulvar cancer is most often in the postoperative setting. Primary radiotherapy is chosen in patients with inoperable tumors and medically inoperable patients. In ovarian cancer, radiotherapy is most often used to palliate the symptoms of disease. In contrast, radiotherapy is the treatment of choice in patients with locally and locoregionally advanced disease and is as effective as surgery in patients with localized tumors. Acute toxicity is present in more than half of irradiated patients. Late toxicity is less frequent with the use of modern conformal radiation techniques, but can still affect patient's quality of life. Nursing staff plays an important role in the management of treatment related toxicity and patient rehabilitation after treatment.

Key words: gynaecological malignancies, radiotherapy, brachytherapy, toxicity

UVOD

V Sloveniji za ginekološkimi raki letno zbolijo okoli 650 žensk. Radioterapija je ena od ključnih vrst zdravljenja ginekoloških rakov in lahko predstavlja edino vrsto zdravljenja – radikalna radioterapija, lahko je pridružena operaciji – predoperativna ali pooperativna radioterapija, lahko pa je del paliativnega zdravljenja, katerega namen je blaženje znakov in simptomov napredovale bolezni. Tako pri pooperativnem kot pri radikalnem obsevanju je možno zdravljenje s tele- in/ali brahiradioterapijo (v nadaljevanju BRT). Zdravljenje večine bolnic je multidisciplinarno, temelji na obstoječih slovenskih in mednarodnih smernicah in priporočilih ob upoštevanju bolničinega splošnega stanja, sočasnih bolezni ter njenih želja.

Radioterapija pri raku materničnega telesa

Rak materničnega telesa (v nadaljevanju RM) je najpogostejši ginekološki rak, ta diagnoza med ginekološkimi raki predstavlja tudi najpogostejšo

indikacijo za obsevanje. Primarno zdravljenje RMT je najpogosteje kirurško, obsevanje pa najpogosteje pooperativno.

Obsevanje z namenom ozdravitve pride v poštev pri lokalni ponovitvi bolezni po primarnem kirurškem zdravljenju in pri bolnicah, pri katerih zaradi obsega bolezni ali pridruženih bolezni operativno zdravljenje ni mogoče. Najpogostejše mesto lokalne ponovitve bolezni po operaciji bolnic z lokalizirano boleznijo je slepi konec nožnice, sledi suburetralno področje. Največjo možnost ozdravitve imajo bolnice z lokalno ponovitvijo bolezni, ki še niso bile obsevane, in je pri njih možna kombinacija teleradioterapije (TRT) in BRT. Dolgotrajno popolno remisijo lahko dosežemo pri približno treh četrтинah takih bolnic, preživetje pa je zaradi pojava oddaljenih zasevkov in dejstva, da gre večinoma za starejše bolnice, nekoliko slabše, okoli 40 % (Creutzberg, et al., 2003; Jhingran, et al., 2003). Pri primarnem radikalnem obsevanju lahko kombiniramo TRT in BRT, bolnice z boleznijo, omejeno na endometriji in miometriji, pa lahko zdravimo zgolj z brahiterapijo. Uporabljamo slikovno vodeno brahiterapijo na podlagi magnetne resonance, ki omogoča boljši prikaz tumorja, normalne strukture maternice in okolnih organov. Z uporabo modernih tehnik lahko pri bolnicah z RMT stadija I dosežemo več kot 90 % 2-letno celokupno preživetje, oziroma mediano celokupno preživetje 43 in 47 mesecev pri bolnicah stadija I in II (Gill, et al., 2015b; Wegner, et al., 2010; Podzielinski, et al., 2012). Odločitev o pooperativnem obsevanju temelji na histološkem izvidu, starosti in stanju zmogljivosti bolnice. Glede na stadij, prisotnost limfovaskularne invazije, globino invazije v miometriji in stopnjo diferenciacije bolnice razdelimo na 4 rizične skupine (Tabela 1). Verjetnost ponovitve je pri nizkorizični skupini < 5 %, pri srednje in visoko-srednje rizični skupini 5–30 %, bolnice v visokorizični skupini pa so ogrožene tako zaradi lokoregionalne kot zaradi sistemske ponovitve bolezni.

Tabela 1. Rizične skupine raka materničnega telesa

Rizična skupina	Opis
Nizko rizične bolnice	Stadij I, endometrioidni karcinom, G 1–2, globina invazije < 50 %, brez LVI
Srednje rizične bolnice	Stadij I, endometrioidni karcinom, G 1–2, globina invazije ≥ 50 %, brez LVI
Visoko-srednje rizične bolnice	Stadij I, endometrioidni karcinom, G 3, globina invazije < 50 %, ne glede na LVI Stadij I, endometrioidni karcinom G 1–2, LVSI, ne glede na globino invazije
Visoko rizične bolnice	Stadij I, endometrioidni karcinom, G 3, globina invazije ≥ 50 %, ne glede na LVI Stadij II Stadij III, endometrioidni karcinom, brez ostanka Ne-endometrioidne histologije

LVI – limfovaskularna invazija, G – gradus

Pri bolnicah v nizkorizični skupini dopolnilno zdravljenje ni potrebno. Za bolnice v srednje in visoko-srednje rizični skupini je več raziskav dokazalo, da obsevanje zmanjša verjetnost lokoregionalne ponovitve bolezni, ne vpliva pa na celokupno preživetje (Aalders, et al., 1980; Creutzberg, et al., 2000; Blake, et al., 2009). Bolnice, ki so bile po operaciji še obsevane, so imele 6-krat večjo verjetnost za kronične sopojave (26 % : 4%) kot le operirane bolnice, kasnejši zapleti 3. in 4. stopnje so bili pri bolnicah v obeh skupinah redki (Creutzberg, et al., 2000). Kasneje so v raziskavah primerjali učinkovitost teleterapije in BRT pri tej skupini bolnic ter ugotovili, da zdravljenje z intravaginalno brahiterapijo zagotavlja primerljivo lokalno kontrolo ob boljši kvaliteti življenja, saj so imele bolnice v brahiterapevtski roki pomembno manj kronične proktitične simptomatike (Nout, et al., 2010). Pri bolnicah v visokorizični skupini je najpogosteje indicirana kombinacija pooperativnega obsevanja in kemoterapije, rezultati dosedanjih raziskav pa so glede optimalnega zdravljenja nasprotujoči. Raziskava PORTEC-3 je pokazala, da imajo visokorizične bolnice, ki so zdravljene s kombinacijo

obsevanja in kemoterapije, po petih letih boljše preživetje brez ponovitve bolezni, a enako celokupno preživetje. Pri bolnicah, ki so prejele tudi kemoterapijo, so bili stranski učinki ≥ 3 . stopnje pomembno pogostejši (60 % proti 12 %, $p < 0,0001$) (de Boer, et al., 2018). Raziskava GOG-258 pa je pokazala, da dodatek obsevanja k sistemske kemoterapiji ne izboljša preživetja brez bolezni pri bolnicah stadija III in IVA, zmanjša pa verjetnost lokalne ponovitve bolezni (Matei, et al., 2017). Obsevanje poteka kot TRT z ali brez dodatka intravaginalne brahiterapije. Po zdravljenju z intravaginalno brahiterapijo so tako akutni kot kronični stranski učinki zelo redki, zato po zaključenem zdravljenju redne kontrole v radioterapevtski ambulanti niso potrebne. Pri kombinaciji TRT in BRT v sklopu radikalnega zdravljenja pa se lahko pojavita obsevalni proktoenteritis in cistitis tako med obsevanjem kot več mesecev ali let po zaključenem zdravljenju. Za zmanjšanje akutnih stranskih učinkov je pomembno izobraževanje bolnic pred in med zdravljenjem, k čemur veliko prispeva posvetovalnica zdravstvene nege.

Radioterapija pri raku zunanjega spolovila

Rak zunanjega spolovila je redek rak, zato je dokazov o učinkovitosti zdravljenja z obsevanjem malo, izvirajo pa v veliki meri iz retrospektivnih in opazovalnih raziskav. Ker zbolevalo večinoma ženske po 80. letu starosti, na odločitev o morebitnem zdravljenju z obsevanjem in na namen zdravljenja vpliva bolnično stanje zmogljivosti in pridružene bolezni.

Najpogosteje pride v poštev pooperativno obsevanje, katerega namen je zmanjšanje verjetnosti lokalne in /ali regionalne ponovitve bolezni ter podaljšanje preživetja brez ponovitve bolezni. Za pooperativno obsevanje ležišča tumorja se odločimo pri pozitivnem ali bližnjem resekcijskem robu, za ostale indikacije, npr. velikost tumorja in globino invazije, jasnih dokazov za dobrobit obsevanja ni. Mnenja o zadostnem varnostnem robu so po operaciji v svetu deljena, za pooperativno obsevanje se lahko odločimo pri varnostnem robu < 5 mm, < 8 mm ali ≤ 10 mm (Ignatov, et al., 2016; Faul, et al., 1997; Viswanathan, et al., 2013). Pooperativno obsevanje izenači preživetje bolnic s pozitivnim in bližnjim resekcijskim robom s

preživetjem bolnic, pri katerih je tumor odstranjen brez mikroskopskega ostanka, zmanjša se tudi verjetnost lokalne ponovitve bolezni.

Obsevanje ingvinalnih in medeničnih bezgavčnih lož je indicirano pri bolnicah s pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami. Dobrobit obsevanja bezgavčnih lož z izboljšanjem celokupnega preživetja je jasno dokazan za bolnice z dvema ali več pozitivnimi bezgavkami, medtem ko so rezultati raziskav pri bolnicah z le eno pozitivno bezgavko nasprotujoči (Mahner, et al., 2015; Parthasarathy, et al., 2006; Gill, et al., 2015a). V obsevalno polje vključimo ingvinofemoralne bezgavke ter bezgavke ob notranjem in zunanem iliakalnem žilju.

Pri bolnicah s pozitivnim resekcijskim robom in/ali pozitivnimi bezgavkami se lahko odločimo za sočasno kemoterapijo s cisplatinom (Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration, 2010; Gill, et al., 2015a). Večina dokazov za dobrobit sočasne kemoterapije izhaja iz raziskav drugih ploščatoceličnih rakov.

Radikalno obsevanje raka zunanjega spolovila kot primarno zdravljenje pride v poštev pri bolnicah, ki zaradi slabšega stanja zmogljivosti ali pridruženih bolezni za operativno zdravljenje niso sposobne, ter pri bolnicah, pri katerih bi bil zaradi razširjenosti bolezni potreben mutilanten kirurški poseg ali pa le-ta sploh ni možen. Glede na velikost, lokacijo in splošno stanje bolnice se lahko odločimo za TRT ali kombinacijo TRT in BRT (Beriwal, et al., 2012). Obsevanje je izjemoma lahko tudi predoperativno, in sicer pri bolnicah s tumorjem, ki vrašča v zadnjik, mišico zapiralko, sečnico ali mehur. V primeru popolnega odgovora na predoperativno obsevanje je možno le redno spremljanje, v primeru potrjenega ostanka pa je potreben operativni poseg (Montana, et al., 2000). Med obsevanjem se pri večini bolnic pojavi obsevalni dermatitis in/ali mukozitis druge do tretje stopnje, zato je med obsevanjem potrebna dobra lokalna nega in skrbno spremljanje bolnic, ki zaradi starosti za nego pogosto ne morejo skrbeti same. Vloga zdravstvene nege je v oskrbi teh bolnic zelo pomembna. Od kroničnih sopojev so najpogostejše poobsevalne

spremembe kože v smislu atrofije in fibroze, limfedem zunanjega spolovila in spodnjih okončin, ki je bolj izrazit po kirurški odstranitvi bezgavk, v primeru zajetosti mišice zapiralke zadnjika pa tudi inkontinenca za blato.

Radioterapija pri raku materničnega vratu

Po operaciji raka materničnega vratu je obsevanje indicirano pri bolnicah z limfovaskularno invazijo, globoko invazijo v stromo materničnega vratu in tumorjem, velikim ≥ 4 cm (Rotman, et al., 2006). Pri bolnicah z infiltracijo parametrijev, nepopolno odstranjenim tumorjem in pozitivnimi bezgavkami je poleg obsevanja potrebna še sočasna kemoterapija, ki izboljša tako preživetje brez ponovitve bolezni kot celokupno preživetje tudi do 20 % (Peters, et al., 2000; Monk, et al., 2005). V primeru ostanka tumorja v vaginalnem kirurškem robu se lahko odločimo za dodatek doze z intravaginalno brahiterapijo.

Radikalno obsevanje je zdravljenje izbora za bolnice z lokalno ali lokoregionalno napredujočim RMV (FIGO IIA–IVA) (Cibula, et al., 2018). Tudi pri bolnicah z nižjimi stadiji bolezni je obsevanje enako učinkovito kot operacija (Landoni, et al., 2017). Standardno zdravljenje bolnic z lokoregionalno napredujočim RMV je TRT s sočasno kemoterapijo s cisplatinom. Z dodatkom sočasne KT s cisplatinom po petih letih dosežemo 6 % izboljšanje celokupnega preživetja (Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration, 2010). Sledi adaptivna brahiterapija na podlagi MR posnetkov z vstavljenim aplikatorjem. Pri majhnih tumorjih zadostuje uporaba intrakavitarnega aplikatorja, sestavljenega iz intrauterine sonde in vaginalnega obročka, pri večjih tumorjih pa uporabimo še vzporedne in poševne intersticijske igle, ki omogočajo ustrezno obsevanje infiltriranih parametrijev, nožnice ali materničnega telesa. Z opisanim zdravljenjem lahko dosežemo zelo dobro lokalno kontrolo tudi pri lokalno napredujočih tumorjih: pri FIGO stadiju IB1-IB2 98–100 %, stadiju IIB 93–96 % ter pri stadiju III-IVA 73–86 % (Pötter, et al., 2011; Charra-Brunaud, et al., 2012; Lindegaard, et al., 2013; Nomden, et al., 2013; Sturdza, et al., 2016;). Z uporabo sodobnih obsevalnih tehnik se je za 50 % zmanjšala verjetnost kasnejših posledic zdravljenja z obsevanjem (Charra-

Brunaud, et al., 2012). Kasnejše posledice tretje, četrte ali pete stopnje na mehuru, črevesu ali nožnici se pojavijo pri 3–6 % bolnic (Sturdza, et al., 2016; Fokdal, et al., 2018). Limfedem spodnjih okončin se pojavi pri okoli 20 % bolnic, pogosteje pri prekomerno prehranjenih bolnicah in bolnicah po pevlčni limfadenektomiji (Najjari Jamal, et al., 2018). Z zdravljenjem povzročimo tudi iatrogeno menopavzo, bolnice izgubijo funkcijo jajčnikov in sposobnost zanositve. Bolnice, ki do postavitve diagnoze niso rodile, so tako soočene z dejstvom, da ne bodo sposobne imeti otrok. Ker zbolevalo mlajše ženske, ki so zaposlene, imajo pogosto majhne otroke, so stiske, ki jih doživljajo ob postavitvi diagnoze in med zdravljenjem, lahko zelo velike. Bolnice si ne želijo zgolj ozdravitve, temveč želijo po zdravljenju živeti polno življenje, se uspešno vrniti v delovno okolje, pogosto tudi ponovno vzpostaviti intimen odnos s partnerjem. Pri tem ima zelo pomembno vlogo osebje zdravstvene nege, ki bolnico spremlja med diagnostiko in zdravljenjem, in ji lahko s strokovnim svetovanjem in podporo pomaga pri obvladovanju stranskih učinkov, strahov ter pri rehabilitaciji po zaključenem zdravljenju. Pogosto je potrebna tudi psihoonkološka obravnava.

Radioterapija pri raku jajčnikov

Vloga obsevanja pri zdravljenju raka jajčnikov je majhna. V poštev pride predvsem v sklopu paliativnega zdravljenja pri krvavitvi iz nožnice zaradi ponovitve bolezni v medenici, pri bolečinah, zasevkih v centralnem živčevju, bezgavkah v trebuhu ali mediastinumu. Pri paliativnem obsevanju uporabljamo krajše obsevalne sheme, z večjim dnevnim odmerkom, saj tako dosežemo hitrejši učinek.

Redkeje pride v poštev t.i. reševalno obsevanje, ki je primerno za bolnice z lokalizirano ponovitvijo bolezni po primarnem zdravljenju.

ZAKLJUČEK

Obsevanje ima pomembno vlogo pri zdravljenju bolnic s tumorji rodil. Z uporabo sodobnih tehnik obsevanja lahko izboljšamo lokalno kontrolo ter zmanjšamo verjetnost poznih posledic zdravljenja. Med diagnostiko,

zdravljenjem in rehabilitacijo lahko osebe zdravstvene nege bistveno pripomore k informiranosti, obvladovanju stranskih učinkov in boljšemu psihofizičnemu stanju bolnice.

LITERATURA

Aalders, J., Abeler, V., Kolstad, P., Onsrud, M., 1980. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstetrics & gynecology*, 56(4), pp. 419–27.

Beriwal, S., Rwigema, J.C., Higgins, E., Kim, H., Houser, C., Sukumvanich, P., 2012. Three-dimensional image-based high-dose-rate interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Brachytherapy*, 11(3), pp. 176–180. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2011.05.005> [14. 7. 2018].

Blake, P., Swart, A.M., Orton, J., Kitchener, H., Whelan, T., Lukka, H., et al., 2009. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *The Lancet*, 373, pp. 137–146. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61767-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61767-5) [14. 7. 2018].

de Boer, S.M., Powell, M.E., Mileskin, L., Katsaros, D., Bessette, P., Haie-Meder, C., et al., 2018. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 19, pp. 295–309.

Charra-Brunaud, C., Harter, V., Delannes, M., Haie-Meder, C., Quetin, P., Kerr, C., et al., 2012. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France : Results of the French STIC prospective study. *Radiotherapy and Oncology*, 103(3), pp. 305–313. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.04.007> [26. 3. 2018].

Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration, 2010. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *Cochrane database of Systematic Reviews*, (1), p.Art. No.:CD008285. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/26/35/5802.full> [26. 3. 2018].

Cibula, D., Pötter, R., Planchamp, F., Avall-Lundqvist, E., Fischerova, D., Haie Meder, C., et al., 2018. The European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 28(4), pp. 641–655.

Creutzberg, C.L., van Putten, W.L., Koper, P.C., Lybeert, M.L., Jobsen, J.J., Wárlám-Rodenhuis, C.C., et al., 2000. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *The Lancet*, 355(9213), pp. 1404–1411. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673600021395> [26. 3. 2018].

Creutzberg, C.L., van Putten, W.L., Koper, P.C., Lybeert, M.L., Jobsen, J.J., Wárlám-Rodenhuis, C.C., et al., 2003. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: Results from a randomized trial. *Gynecologic Oncology*, 89(2), pp.201–209.

Faul, C.M., Mirmow, D., Huang, Q., Gerszten, K., Day, R., Jones, M.W., 1997. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 38, pp. 381–9.

Fokdal, L., Pötter, R., Kirchheiner, K., Lindegaard, J.C., Jensen, N.B.K., Kirisits, C., et al., 2018. Physician assessed and patient reported urinary morbidity after radio-chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 127(3), pp. 423–430. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814018302421> [14. 7. 2018].

Gill, B.S., Bernard, M.E., Lin, J.F., Balasubramani, G.K., Rajagopalan, M.S., Sukumvanich, P., et al., 2015a. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Gynecologic Oncology*, 137(3), pp. 365–372. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.056> [14. 7. 2018].

Gill, B.S., Chapman, B.V., Hansen, K.J., Sukumvanich, P., Beriwal, S., 2015b. Primary radiotherapy for nonsurgically managed Stage I endometrial cancer: Utilization and impact of brachytherapy. *Brachytherapy*, 14(3), pp. 373–379. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2014.12.003> [14. 7. 2018].

Ignatov, T., Eggemann, H., Burger, E., Costa, S.D., Ignatov, A., 2016. Adjuvant radiotherapy for vulvar cancer with close or positive surgical margins. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142, pp. 489–495.

Jhingran, A., Burke, T.W., Eifel, P.J., 2003. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 56(5), pp. 1366–1372.

Landoni, F., Colombo, A., Milani, R., Placa, F., Zanagnolo, V., Mangioni, C., 2017. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. *Journal of Gynecologic Oncology*, 28(3), pp. 1–10.

Lindegaard, J.C., Fokdal, L.U., Nielsen, S.K., Juul-Christensen, J., Tanderup, K., 2013. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta oncologica*, 52, pp. 1510–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23962242> [26. 3. 2018].

Mahner, S., Jueckstock, J., Hilpert, F., Neuser, P., Harter, P., de Gregorio, N., et al., 2015. Adjuvant Therapy in Lymph Node–Positive Vulvar Cancer: The AGO-CaRE-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(3). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356703/pdf/dju426.pdf> [15. 8. 2017].

Matei, D., Filiaci, V.L., Randall, M., Steinhoff, M., DiSilvestro, P., Moxley, K.M., et al., 2017. GOG 258: A randomized phase III trial of cisplatin and tumor volume directed irradiation followed by carboplatin and paclitaxel vs. carboplatin and paclitaxel for optimally debulked, advanced endometrial carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 35, p. 5505.

Monk, B.J., Wang, J., Im, S., Stock, R.J., Peters, W.A. 3rd, Liu, P.Y., Barrett, R.J. 2nd, et al., 2005. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy : a clinical – pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group / Southwest Oncology Group / Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecologic Oncology*, 96, pp. 721–728.

Montana, G.S., Thoma,s G.M., Moore, D.H., Saxer, A., Mangan, C.E., Lentz, S.S., et al., 2000. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 48(4), pp. 1007–1013. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301600007628>. [26. 3. 2018].

Najjari, J.D., Pötter, R., Haie-Meder, C., Lindegaard, J.C., Juergenliemk-Schulz, I.M., Mahantshetty U. et al., 2018. Physician assessed and patient reported lower limb edema after definitive radio(chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: A report from the EMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology*, 127(3), pp. 449–455. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.radonc> [26. 3. 2018].

Nomden, C.N., de Leeuw, A.A., Roesink, J.M., Tersteeg, R.J., Moerland, M.A., Witteveen, P.O., et al., 2013. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: A single institution experience. *Radiotherapy and Oncology*, 107(1), pp. 69–74. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.04.006> [26. 3. 2018].

Nout, R.A., Smit, V.T., Putter, H., Jürgenliemk-Schulz, I.M., Jobsen, J.J., Lutgens, C., et al., 2010. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet*, 375(9717), pp. 816–823.

Parthasarathy, A., Cheung, M.K., Osann, K., Husain, A., Teng, N.N., Berek, J., et al., 2006. The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 103(3), pp. 1095–1099.

Peters, W.A. 3rd, Liu, P.Y., Barrett, R.J. 2nd, Stock, R.J., Monk, B.J., Berek, J.S., et al., 2000. 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. , 18(8), pp. 1606–1613.

Podzielinski, I., Randall, M.E., Breheny, P.J., Escobar, P.F., Cohn, D.E., Quick, A.M., et al., 2012. Primary radiation therapy for medically inoperable patients with clinical stage i and II endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 124(1), pp. 36–41. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.09.022> [14. 7. 2018].

Pötter, R., Georg, P., Dimopoulos, J.C., Grimm, M., Berger, D., Nesvacil, N., et al., 2011. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 100, pp. 116–23. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3165100&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [14. 7. 2018].

Rotman, M., Sedlis, A., Piedmonte, M.R., Bundy, B., Lentz, S.S., Muderspach, L.I., et al., 2006. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic oncology group study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 65(1), pp.169–176.

Sturdza, A., Pötter, R., Fokdal, L.U., Haie-Meder, C., Tan, L.T., Mazeron, R., et al., 2016. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiotherapy and Oncology*, 120(3), pp. 428–433. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.011> [14. 7. 2018].

Viswanathan, A.N., Pinto, A.P., Schultz, D., Berkowitz, R., Crum, C.P., 2013. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 130(3), pp. 545–549.

Wegner, R.E., Beriwal, S., Heron, D.E., Richard, S.D., Kelly, J.L., Edwards, R.P., et al., 2010. Definitive radiation therapy for endometrial cancer in medically inoperable elderly patients. *Brachytherapy*, 9(3), pp. 260–265. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2009.08.013> [14. 7. 2018].