

Nawrotowy rak szyjki macicy – opcje terapeutyczne

Recurrent cervical cancer – therapeutic options

Żółciak-Siwińska Agnieszka¹, Jońska-Gmyrek Joanna², Socha Joanna²

¹ Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Zakład Brachyterapii, Polska

² Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Zakład Teleradioterapii, Polska

Streszczenie

Rak szyjki macicy jest nowotworem charakteryzującym się wysoką zachorowalnością i umieralnością w naszym kraju. W znacznym odsetku przypadków choroba rozpoznawana jest w zaawansowanym stadium, a więc IB2-IVA, według klasyfikacji FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics).

Standardową metodą leczenia radykalnego u tych chorych jest napromienianie z pól zewnętrznych wraz z jednoczasową chemioterapią, opartą na cisplatynie w pierwszym etapie, oraz brachyterapią w kolejnym etapie. Pomimo faktu, że jest to leczenie o założeniu radykalnym, u prawie połowy kobiet dochodzi do nawrotu choroby w obrębie narządu rodnego i okolicznych węzłach chłonnych. Postępowanie u tych chorych jest trudnym zagadnieniem terapeutycznym w zakresie ginekologii onkologicznej.

Istnieje niewielki odsetek nawrotów, które zlokalizowane są wyłącznie w narządzie rodnym, u których zastosowanie odpowiedniej opcji terapeutycznej daje szansę na trwałe wyleczenia, ale również wysokie ryzyko obniżenia jakości życia, będącego konsekwencją leczenia chirurgicznego lub napromieniania.

Opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w tej, ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych, są przedmiotem obecnej analizy.

Słowa kluczowe: **rak szyjki macicy / powtórne napromienianie /
/ wytrzewienie / brachyterapia / radioterapia /**

Adres do korespondencji:

Agnieszka Żółciak-Siwińska
Zakład Brachyterapii
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Polska, Warszawa, ul. Roentgena 5
Tel. + 48 506063633
e-mail: agnieszka.zolciak@wp.pl

Otrzymano: 30.07.2011
Zaakceptowano do druku: 11.06.2012

Summary

Cervical cancer is a malignancy associated with high morbidity and mortality in Poland. In a high number of cases the disease is diagnosed at an advanced stage, namely FIGO IB2-IVA.

The standard method for radical treatment in these patients is external beam irradiation, together with concurrent chemotherapy, based on cisplatin in the first stage, and brachytherapy in the next step. Despite such radical treatment, nearly half of women have relapses within the genital tract and regional lymph nodes. The procedure in these patients is a difficult therapeutic problem in gynecologic oncology.

There is a small percentage of relapses, which are located exclusively in the genital tract. In these cases appropriate treatment offers a chance for permanent cure, but also a high risk of lower quality of life, which is the consequence of surgery or radiotherapy.

Therapeutic options available in this strictly selected group of patients are the subject of the present analysis.

Key words: **cervical cancer / reirradiation / egzenteration / brachytherapy / radiotherapy /**

Wstęp

Miejscowy nawrót raka szyjki macicy, stwierdzony w różnym odstępie czasu po przeprowadzeniu radykalnego napromieniania, jest istotnym wyzwaniem dla ginekologii onkologicznej. Rak szyjki macicy występuje w Polsce często. Rocznie rozpoznaje się około 3270 nowych zachorowań i 1745 zgonów [1]. U większości pacjentek choroba jest zdiagnozowana w stadium zaawansowanym, a więc w stopniu IB2 – IVA, według klasyfikacji FIGO. Leczeniem z wyboru w tych przypadkach jest napromienianie z pól zewnętrznych w skojarzeniu z jednoczasową chemioterapią, opartą na cisplatynie, a następnie brachyterapia. U prawie połowy chorych dochodzi do wznowy lokoregionalnej, czyli w narządzie rodnym lub w węzłach chłonnych miednicy. Jest to obszar napromieniany w trakcie leczenia pierwotnego do wysokich dawek, z trudem tolerowanych przez narządy krytyczne, takie jak jelito cienkie, grube, pęcherz moczowy, szpik kostny, kości.

W materiale własnym stwierdzono około 12% niepowodzeń, ograniczonych ściśle do narządu rodnego, u chorych w stopniu zaawansowania II i III według klasyfikacji FIGO. Ta grupa chorych stanowi największe wyzwanie dla ginekologii onkologicznej, ze względu na istniejące szanse na wyleczenie, ale również bardzo wysokie ryzyko znacznego obniżenia jakości życia, będącego konsekwencją leczenia chirurgicznego lub napromieniania.

Artykuł jest próbą przedstawienia współczesnej wiedzy w tym zakresie.

Wznowy raka szyjki macicy, ze względu na przebyte leczenie, dzielimy na dwie grupy:

1. u chorych leczonych pierwotnie chirurgicznie,
2. u chorych leczonych pierwotnie napromienianiem, co stanowi zły czynnik prognostyczny [2].

Wznowy raka szyjki macicy po leczeniu chirurgicznym

Wyniki leczenia ratującego radykalną radioterapią są zachęcające i jest to metoda stosowana z wyboru. W pracy przedstawionej przez Haasbeek CJA i wsp., pięcioletnie przeżycia całkowite wyniosły 43%, przeżycia wolne od choroby 45%, a wyleczenia miejscowe aż 69%. Największy wpływ na długoletnie przeżycie miała wysokość dawki napromieniania. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi okazały się: wznowa, sięgająca do

ściany miednicy vs centralna, $p=0,01$, wczesna wznowa, poniżej roku po zakończeniu leczenia, $p=0,04$, podwyższenie dawki teleradioterapią (*boost*) vs brachyterapią, $p=0,01$, niska całkowita dawka napromieniania (poniżej 66 Gy) $p=0,003$, wiek powyżej 45 lat, $p=0,02$. U 17% chorych stwierdzono późne powikłania 3 i 4 stopnia, według skali EORTC [3].

Wznowa po radio-chemioterapii – opcje terapeutyczne:

- chirurgia,
- śródoperacyjna brachyterapia lub radioterapia,
- chemioterapia,
- powtórne napromienianie,
- hipertermia.

Leczenie chirurgiczne

Pierwszym chirurgiem, który opublikował swoje doświadczenia z zastosowaniem egzenteracji, czyli wytrzewienia, był Brunschwig w 1948 roku. W ciągu 60 lat dokonał się znaczny postęp, prowadzący do poprawy 5-letnich przeżyć po tego typu zabiegach, z około 30% do 40% w ośrodkach referencyjnych [4].

Egzenteracje dzielimy na:

1. przednią,
2. tylną,
3. całkowitą,

lub, według bardziej rozbudowanej klasyfikacji Magrina:

3. naddźwigaczową,
4. poddźwigaczową,
5. poddźwigaczową z vulvektomią,
6. rozszerzoną [5].

Na poprawę wyników leczenia tą metodą ma wpływ rozwój diagnostyki, czyli PET – CT (Pozytronowa Emisyjna Tomografia – Tomografia Komputerowa) i MR (Rezonans Magnetyczny), przyczyniający się do selekcji grupy chorych, które rzeczywiście mają szansę na odniesienie korzyści z tego typu terapii, jak również rozwój nowych technik medycznych, skracających czas operacji i zmniejszających powikłania pooperacyjne. Wspomnieć należy o retraktorach, pozwalających na lepszą ekspozycję pola operacyjnego, nożu harmonicznym, nowych metodach uszczelniania naczyń, staplerach, biowchłanialnych siatkach do pokrycia obnażonych ścian miednicy. Skrócenie czasu operacji

przekłada się na zmniejszenie śmiertelności okołooperacyjnej. Niekiedy zabiegi rekonstrukcyjne odracza się więc i wykonuje następną operację po zagojeniu tkanek w miednicy.

Ogromny wpływ na jakość życia chorych ma wykonanie zabiegów rekonstrukcyjnych. Rekonstrukcje mogą być jednoczasowe, bądź odroczone. Od 1950 roku, kiedy Bricker opisał rekonstrukcję pęcherza moczowego z jelita, zabieg stał się złotym standardem po operacjach pęcherza i wytrzewieniach. Wykonuje się niskie zespolenia jelitowo-odbytnicze, przy zachowanym i funkcjonującym zwieraczu oraz przeszczepu płatów skórno-mięśniowych, w celu odtworzenia pochwy.

Egzenteracja jest jedyną uznaną na świecie formą chirurgicznego postępowania radykalnego, w przypadku wznowy raka szyjki macicy po napromienianiu. Jednakże połowa chorych doświadcza komplikacji, a u 1/3 są to poważne powikłania. Przeprowadzenie takiej operacji jest kosztowne, wymaga ogromnych umiejętności, doświadczenia i tylko nieliczne szpitale podejmują tego typu wyzwania. Warunkiem kwalifikacji do zabiegu jest szansa na resekcję R0 (brak pozostałości makroskopowych i mikroskopowych), ponieważ jedynie po takim zabiegu chora ma szansę na wyleczenie. Operację mikroskopowo radykalną można wykonać w 28% wznów bocznych i 65% wznów centralnych [6]. Operacja R0 ma statystycznie znamieny wpływ na wyleczenia miejscowe, powstawanie przerzutów i przeżycia wolne od choroby [6, 7].

Pozostałe korzystne czynniki prognostyczne to:

- czas pojawienia się wznowy powyżej roku od leczenia pierwotnego,
- wznowa centralna, która rokuje lepiej niż boczna,
- wiek do 35 roku życia,
- niewystępowanie nacieku na pęcherz lub odbytnicę,
- brak przerzutów do węzłów chłonnych,
- niestwierdzenie wodonercza [8].

Śródoperacyjna brachyterapia lub radioterapia

Chore, u których naciek nowotworu dochodzi do ścian miednicy, powinny być kwalifikowane do śródoperacyjnej brachyterapii o wysokiej mocy dawki (HDR - *high dose rate*) [9]. W badaniu nad śródoperacyjnym zastosowaniem aplikatora HAM i brachyterapii HDR o średniej dawce 14 Gy (12-15 Gy) oraz Jodu-125, wszczepionego w formie ziaren do guza, u chorych po operacjach nieradykalnych, stwierdzono 3-letnie wyleczenia miejscowe po zabiegach mikroskopowo nieradykalnych 83% vs 25% u chorych z pozostawieniem makroskopowego nacieku [10].

Inną metodą, jaką można zastosować śródoperacyjnie jest radioterapia ortovoltowa [11]. Dawki promieniowania, jakie można zastosować jednorazowo śródoperacyjnie, bez konsekwencji w postaci ciężkich uszkodzeń popromiennych, są na tyle niskie, że mogą wyleczyć jedynie pozostałości nacieku nowotworowego po zabiegach mikroskopowo nieradykalnych. (Rycina 1).

Chemioterapia

Uważa się, że w przypadku wznowy raka szyjki macicy po pierwotnym napromienianiu, jedynie leczenie chirurgiczne jest leczeniem radykalnym. Chemioterapia jest leczeniem z założenia paliatywnym.

Niska skuteczność leczenia systemowego wynika z dwóch powodów. Chemioterapia stosowana w przypadku nawrotu miej-

scowego napotyka na przeszkodę w postaci słabszego ukrwienia w obszarze uprzednio napromienionym, nasila również objawy wynikające z odczynów popromiennych. Chemioterapia przerzutów do węzłów chłonnych, zlokalizowanych poza miednicą lub do narządów mięsnych, jest leczeniem chorej nieuleczalnie. Powszechnie stosowanym lekiem jest cisplatyna kojarzona z paclitakselem, bądź z vinorelbina, gemcytabina, topotekaniem – lekami o zbliżonej toksyczności, głównie neurotoksyczności [12].

U większości chorych, efekt powyższego leczenia nie jest satysfakcjonujący. Do czynników niekorzystnie wpływających na wyniki leczenia zaliczamy: stan ogólny PS (*Performance Status*) >0, według skali ZUBROD, zastosowanie cisplatyny w leczeniu pierwotnym, czas do wznowy krótszy niż rok od zakończenia leczenia pierwotnego [13]. Chore, u których nie stwierdzono powyższych czynników, charakteryzują się około 12 miesięczną medianą przeżyć, zaś te, u których występują niekorzystne czynniki ryzyka, przeżywają jedynie około 5,49 miesiąca.

W pracy opublikowanej przez Franckena M i wsp., przedstawiono wyniki chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny skojarzonej z hipertermią, na okolicę miednicy. Uzyskano 55% obiektywnych odpowiedzi, zaś efekt paliatywny u 74% chorych. Toksyczność 3-4 stopnia stwierdzono u 36% pacjentek. U 19% regresja nacieku umożliwiła przeprowadzenie operacji, zaś mediana przeżycia wyniosła jedynie 8 miesięcy [14].

Powtórne napromienianie nowotworów ginekologicznych

Przez jednych uważane za wariant postępowania paliatywnego, przez innych alternatywę dla chirurgii, związana z mniejszym ryzykiem powikłań w wyselekcjonowanej grupie pacjentek, powtórne napromienianie pozostaje nadal zagadnieniem kontrowersyjnym. Ze względu na ograniczoną liczbę publikacji w tym zakresie, opis zagadnienia będzie, z konieczności, zbiorem doświadczeń dotyczących powtórnego napromieniania w obszarze miednicy u chorych z rozpoznaniem nie tylko raka szyjki macicy, ale i raka trzonu i pochwy.

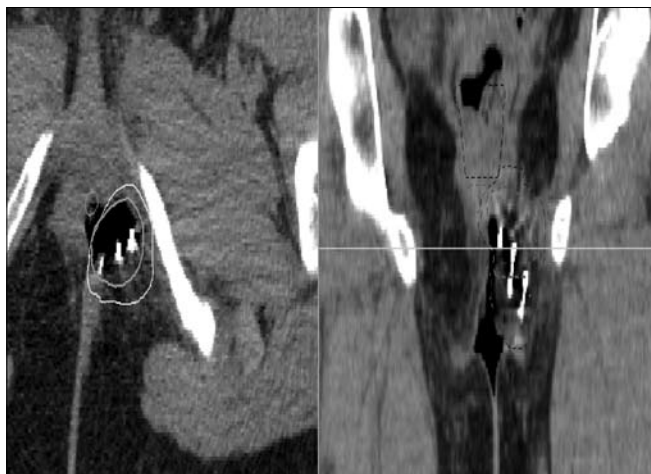
W przypadku wznowy raka szyjki macicy, zastosowanie znajdują, zarówno teleradioterapia (konformalna, IMRT-napromienianie intensywnie modulowaną wiązką, stereotaktyczna radioterapia, leczenie protonami), jak i brachyterapia (aplikacje śródjamowe, śródtkankowe – rycina 2).

Wyniki doniesienia z Indii na temat powtórnego napromieniania brachyterapią śródtkankową HDR, przeprowadzonego u 22 chorych z izolowanymi wznowami w miednicy, do dawki całkowitej 12-45Gy (mediana 25,8Gy), w dawkach frakcyjnych od 4 do 6 Gy, dwa razy dziennie, przez 3-5 kolejnych dni, były zachęcające. Odsetek toksyczności 4 stopnia wyniósł 18% (3 przetoki i jedna martwica tkanek miękkich).

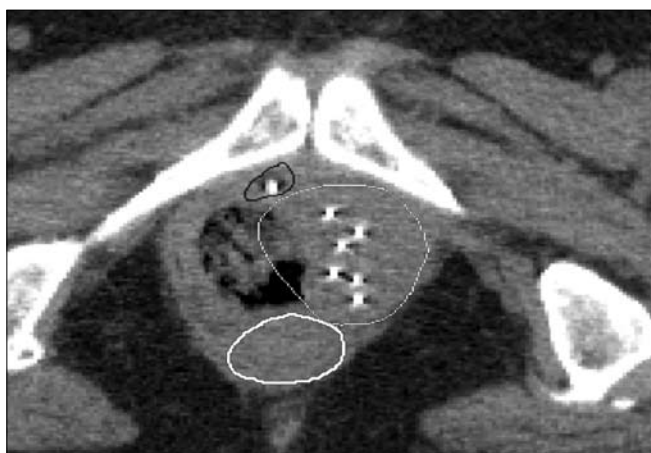
Wyodrębniono 2 grupy prognostyczne, w zależności od stopnia zajęcia przymacic:

- a) naciek dochodzący do kości (IIIB),
- b) maksymalne zajęcie 2/3 przymacic.

Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 6,9 vs 29,6 miesiąca, (p=0,0001). Autorzy zalecają, by do leczenia powyższą metodą nie kwalifikować chorych z masywnym zajęciem przymacic. Zwracają również uwagę na konieczność precyzyjnej diagnostyki obrazowej (MR), przed podjęciem decyzji o leczeniu, i ścisłej kontroli po leczeniu pierwotnym, w celu wcześniejszego wykrycia wznowy [15].



Rycina 1. Śródoperacyjnie założone aplikatory do HDR w celu napromienienia łoża po tumorektomii wykonanej w przedsionku pochwy (scan poprzeczny i rekonstrukcja w płaszczyźnie czołowej w tomografii komputerowej).



Rycina 2. Śródtkankowa aplikacja HDR obejmująca naciek w przypochwiu.

Bardzo interesujący raport, dotyczący występowania wznów i czynników prognostycznych u chorych na raka szyjki macicy, leczonych w ośrodku wiedeńskim, został przedstawiony przez Weitmanna i wsp. Leczenie śródtkankową brachyterapią 23 chorych, w tym, jedynie 4 po pełnej teleradioterapii i brachyterapii, polegało na kojarzeniu napromieniania wiązkami zewnętrznymi i HDR. Mediana dawki całkowitej wyniosła 64Gy, a chore po radioterapii miały zastosowaną wyłączną brachyterapię 14-42 Gy (7 Gy na frakcję). Ciężkie powikłania późne w postaci przetok pęcherzowo-pochwowych, zaobserwowano u 3 chorych. Po 5 latach obserwacji, 28% chorych było wolnych od choroby, a 37% było wyleczonych miejscowo. Potwierdzono następujące korzystne czynniki prognostyczne:

1. czas do wznowy powyżej 2 lat od zakończenia leczenia,
2. wyjściowa średnica guza nieprzekraczająca 4cm,
3. objętość guza przed BRT, a po teleradioterapii mniejsza niż 7, 5cm³,
4. dawka całkowita powyżej 64Gy,
5. naciek niedochodzący do ścian miednicy,
6. *coverage index* (indeks objęcia) powyżej 0,8 [16].

W kolejnym badaniu, opisującym powtórne napromienianie wznów nowotworów ginekologicznych, ograniczonych do miednicy, zastosowano śródtkankową brachyterapię o niskiej mocy dawki LDR (*low dose rate*), w dawkach 30 – 90 Gy, w tym: u 7 chorych – ziarna (Pd103, Au198), u 6 – Ir192. Dawki sumaryczne wyniosły 80 – 155 Gy. Czterdzieści sześć procent pacjentek żyło bez cech wznowy, a mediana obserwacji wyniosła 59 miesięcy. Czynniki prognostycznymi okazały się: lokalizacja wznowy (szczyt pochwy rokował mniej korzystnie niż boczna ściana pochwy i wznowa podcewkowa), dawka ratującej brachyterapii, czas do wznowy, objętość guza, typ histopatologiczny (korzystniej rokował rak płaskonabłonkowy) [17].

W zależności od warunków klinicznych i doświadczeń ośrodka, stosuje się brachyterapię HDR, LDR lub PDR (*Pulsed Dose Rate*) [17].

Hipertermia

Hipertermia może być stosowana zarówno z zewnątrz, do podwyższenia temperatury w obrębie miednicy, jak i śródtkankowo, przy zastosowaniu igieł używanych do brachyterapii. Może być stosowana jako metoda wyłączna, ale także w skojarzeniu z chemioterapią, o czym napisano powyżej, oraz radioterapią.

W badaniu wieloośrodkowym, randomizowanym, przeprowadzonym na 184 chorych, przedstawionym przez Emami i wsp., zastosowano brachyterapię śródtkankową z hipertermią vs samodzielną brachyterapię, lecząc wznowę lub przetrwały naciek po operacji i/lub radioterapii, w różnych lokalizacjach, w tym 43% w miednicy. Nie wykazano korzyści z zastosowania hipertermii [18].

Randall i wsp. dokonali w swojej publikacji interesującego zestawienia wskazań, oraz porównali wady i zalety leczenia chirurgicznego i napromieniania wznowy raka szyjki macicy:

- chirurgia jest leczeniem z wyboru u:
 - młodszych chorych,
 - w dobrym stanie ogólnym,
 - ze wznową o niewielkiej objętości, centralnie położoną (rak szyjki macicy, rak pochwy),
- zabieg operacyjny po przebytej radioterapii w obszarze miednicy jest:
 - trudny technicznie, ze względu na obecność zwłóknień i zrostów,
 - obarczony ryzykiem upośledzonego gojenia z powodu zaburzeń ukrwienia tkanek,
 - obarczony poważnymi powikłaniami, takimi, jak: przetoki, niedrożność, zakażenie rany, zatorowość,
 - bardzo okaleczający, najczęściej jedynym możliwym sposobem usunięcia nacieku nowotworowego jest egzenteracja [17].

Zalety leczenia chirurgicznego:

- możliwość oceny rozległości nacieku pozwalającej na wybór adekwatnego postępowania,
- możliwe do zastosowania w przypadku bardziej rozległych wznów.

Zalety brachyterapii:

- niska śmiertelność i niewielki odsetek powikłań,
- krótka hospitalizacja lub jej brak,
- stosunkowo niskie koszty procedury,

- możliwość przeprowadzenia leczenia z zachowaniem narządów i ich funkcji u większości chorych,
- jedyna opcja terapeutyczna w przypadku pacjentek obciążonych internistycznie/starszych.

Ujemne strony leczenia chirurgicznego:

- wysoka okołooperacyjna śmiertelność i powikłania w związku z przebytą RTH,
- przedłużona hospitalizacja,
- wysoki odsetek reoperacji,
- wysokie koszty,
- możliwe tylko u wyselekcjonowanych pacjentek w dobrym stanie ogólnym,
- bardzo okaleczające.

Ujemne strony brachyterapii:

- trudności w ocenie rozległości nacieku,
- ryzyko późnych odczynów popromiennych.

Brachyterapia (wyłączna lub skojarzona z teleradioterapią), jest alternatywą dla zabiegów chirurgicznych, związaną z niższym ryzykiem powikłań w wyselekcjonowanej grupie pacjentek, gdy spełnione są następujące warunki:

- małe guzy (<15cm³),
- wznowa centralna,
- długi czas do wystąpienia wznowy od zakończenia leczenia pierwotnego (>2 lat),
- możliwość podania dawki zbliżonej do radykalnej.

Jeżeli wznowa, w oparciu o badanie kliniczne chorej i badania dodatkowe (MR, PET – CT), wydaje się być operacyjna, a stan ogólny chorej nie wyklucza przeprowadzenia zabiegu, w pierwszej kolejności należy zaproponować pacjentce zabieg chirurgiczny, a dopiero, w razie braku zgody na zabieg, rozważyć powtórne napromienianie.

Pomimo dynamicznego rozwoju technik chirurgicznych, radioterapii oraz chemioterapii, wyniki leczenia wznowy raka szyjki macicy po napromienianiu radykalnym nadal pozostają niesatysfakcjonujące, a powikłania dla chorej bardzo obciążające.

9. Leita M, Chi D. Recurrent cervical cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2002, 3, 105-111.
10. Gemignani M, Alektiar K, Leita M, [et al.]. Radical surgical resection and high-dose intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) in patients with recurrent gynecologic cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001, 50, 687-694.
11. Hicks M, Piver M, Mas E, [et al.]. Intraoperative orthovoltage radiation therapy in the treatment of recurrent gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol*. 1993, 16, 497-500.
12. Cella D, Huang H, Monk B, [et al.]. Health-related quality of life outcomes associated with four cisplatin - based double chemotherapy regimens for stage IVB recurrent or persistent cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2010, 119, 531-537.
13. Moore D, Tian C, Monk B, [et al.]. Prognostic factors for response to cisplatin - based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2010, 116, 44-49.
14. Franckena M, De Witt R, Ansink A, [et al.]. Weekly systemic cisplatin plus locoregional hyperthermia: an effective treatment for patients with recurrent cervical carcinoma in a previously irradiated area. *Int J Hyperthermia*. 2007, 23, 443-450.
15. Badakh D, Grover A. Reirradiation with high-dose-rate remote afterloading brachytherapy implant in patients with locally recurrent or residual cervical carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2009, 5, 24-30.
16. Weitmann H, Knocke T, Waldhausl C, Pötter R. Ultrasound-guided interstitial brachytherapy in the treatment of advanced vaginal recurrences from cervical and endometrial carcinoma. *Strahlenther Oncol*. 2006, 182, 86-95.
17. Randall M, Evans L, Greven K, [et al.]. Interstitial reirradiation for recurrent gynecologic malignancies: results and analysis of prognostic factors. *Gynecol Oncol*. 1993, 48, 23-31.
18. Emami B, Scott Ch, Perez C, [et al.]. Phase III Study of interstitial thermo-radiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996, 34, 1097-1104.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Cancer in Poland in 2008. *Krajowy Rejestr Nowotworów*. 2010, 36.
2. Mabuchi S, Isohashi F, Yoshioka Y, [et al.]. Prognostic factors for survival in patients with recurrent cervical cancer previously treated with radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2010, 20, 834-840.
3. Haasbeek C, Uitterhoeve A, van der Velden J, [et al.]. Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. *Radiother Oncol*. 2008, 89, 197-204.
4. Chiva L, Lapuente F, Gonzalez-Cortijo L, [et al.]. Surgical treatment of recurrent cervical cancer: state of the art and new achievements. *Gynecol Oncol*. 2008, 110, 60-66.
5. Magrina J. Types of pelvic exenterations: a reappraisal. *Gynecol Oncol*. 1990, 37, 363-366.
6. Jurando M, Alcazar J, Martinez-Monge R. Resectability rates of previously irradiated recurrent cervical cancer (PIRCC) treated with pelvic exenteration: is still the clinical involvement of the pelvic wall a real contraindication? A twenty-year experience. *Gynecol Oncol*. 2010, 116, 38-43.
7. Spahn M, Weiss C, Bader P, [et al.]. The role of exenterative surgery and urinary diversion in persistent or locally recurrent gynecological malignancy: complications and survival. *Urol Int*. 2010, 85, 16-22.
8. Torres-Lobaton A, Lara-Gutierrez C, Torres-Rojo A, [et al.]. Pelvic exenterations for cervical cancer (prognosis factors). *Ginecol Obstet Mex*. 2010, 78, 598-604.