

CLINICAL AND ONCOLOGICAL OUTCOME AFTER PELVIC EXENTERATION

Mickel Hicham El Mahdaoui og Farzad Soufi
Kull H15, V15



Veileder

Førsteamanuensis Kristina Lindemann, PhD
Avdelingen for gynekologisk kreft, Kreftklinikken, Oslo
Universitetssykehus

Kompetansetjenesten for gynekologisk onkologi
Det medisinske fakultet, Institutt for klinisk medisin,
Universitetet i Oslo

Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet
UNIVERSITETET I OSLO

[08.02.2019]

Takk til:

Kristina Lindemann, for god veiledning, engasjement og tålmodighet hun viste oss

Brynhildur Eyjólfsdóttir for gjennomgang av oppgaven og sin second opinion

Gunnar Kristensen, som har bidratt til design av denne oppgaven og har vært pregende for denne behandlingstjenesten

Milada Cvancarova Småstuen ved Oslo Metropolitan University for statistisk assistanse

Abstract

Background: Pelvic exenteration may be the only option of salvage for patients with central recurrent gynecologic cancer. The procedure is associated with significant morbidity and mortality and requires highly specialized surgical skills. Quality assurance of surgical outcome, and the optimal selection of patients to the procedure are crucial for a successful national program.

Methods: We conducted a narrative literature review and a retrospective study of patients who underwent pelvic exenteration for relapsed cervical cancer between 1995 and 2015.

Complications were coded according to the contracted Accordion classification. Descriptive statistics were used. Progression-free (PFS) and overall survival (OS) were estimated with the Kaplan Meier method.

Results: We identified 20 studies, the majority of those were retrospective single center studies and reporting of included patients and outcome measures was highly heterogenous. In the retrospective study, 40 patients were followed for median of 4.68 years (95% CI: 2.54-20.09). All patients had undergone prior treatment, most of them (kjem-)radiation. 32,50% underwent anterior, 2,50% posterior and 65% total exenteration. In 10 patients a reconstruction of the vagina was performed. More than half of the patients experienced serious complications but no patient died perioperatively. 5 years recurrence free survival 42%. Median total survival was 5,9 years (95% CI: 0.24-22.72 years) with 5 years OS of 46%.

Conclusions: Pelvic exenteration is despite advantages in surgery still associated with considerable morbidity and survival once a patient relapses after exenteration is poor. Centralization of care results in oncological outcomes in line with international standards. Careful selection of patients is important to justify the surgical risk. Future studies evaluating the short- and long term impacts on quality of life and empowerment are warranted.

Innholdsfortegnelse

Bakgrunn for valg av oppgaven	5
1. Før bekkeneksenterasjon	6
2. Bekkeneksenterasjon	6
3. Rekonstruksjon.....	8
3.1. URINAVLEDNING.....	8
3.2. BRICKERBLÆRE	8
3.3. KOCK POUCH.....	8
3.4. KOLOSTOMI	9
3.5. VAGINAL REKONSTRUKSJON	10
3.6. VRAM (VERTICAL RECTUS ABDOMINIS MYOCUTAN)	10
4. Komplikasjoner etter bekkeneksenterasjon.....	10
5. Livmorhalskreft	10
5.1. EPIDEMIOLOGI	10
5.2. BEHANDLING	12
5.3. PROGNOSE	13
6. Materiale og metode.....	14
6.1. LITTERATURSØK	14
6.2. NARRATIV LITTERATURGJENNOMGANG	18
6.3. RETROSPEKTIV STUDIE.....	18
6.4. STATISTISK METODE	19
6.5. ETIKK.....	20
7. Resultater.....	20
8. Diskusjon.....	25
9. Konklusjon	29
10. Redegjørelse for oppgaven	31
11. Litteraturliste	32

Bakgrunn for valg av oppgaven

Interessen for en oppgave innenfor gynekologisk kreft utviklet seg under arbeidet på en histologisk lab. Her ble blant annet gynekologisk materiale som for eksempel cytologiske prøver fra livmorhalsen håndtert. Dessuten har vi begge kommet i nær kontakt med kreftpasienter: En av oss er fastansatt på lindrende enhet på Kreftsenteret på Ullevål sykehus, den andre har samtidig opplevd at nære familiemedlemmer ble rammet av kreft. Det er disse omstendighetene som har motivert oss til å skrive en oppgave som handler om kreft.

Vi tok kontakt med førsteamanuensis Kristina Lindemann som er overlege på Avdelingen for gynekologisk kreft og leder for Kompetansetjenesten for gynekologisk onkologi. Avdeling for gynekologisk kreft er den største avdelingen i Norge som behandler gynekologisk kreft. På grunn av en samlet populasjon på 5,233 millioner (2016) og 3629 nye gynkreft tilfeller per år, er det meste av omsorgen innenfor gynekologisk kreft sentralisert. Avdelingen har også et nasjonalt behandlingsansvar for noen typer kreftbehandling som krever spesialkompetanse. Et kirurgisk inngrep som betegnes som bekkeneksenterasjoner er en av dem. I Norge utføres det ca. seks bekkeneksenterasjoner for tilbakevendende livmorhalskreft hvert år. Det er svært viktig at en slik sentralisering kvalitetssikres og at disse resultatene offentliggjøres. En del av dette prosjektet bestod i å validere den eksisterende databasen på bekkeneksenterasjoner utført hos pasienter med tilbakevendende livmorhalskreft. I tillegg ble det utført et systematisk litteratursøk som bakteppe for denne oppgaven.

1. Før bekkeneksenterasjon

En slik kirurgisk inngrep endrer livet til pasienten radikalt. Teamet som følger pasienten vil gi pasienten detaljert informasjon om inngrepet. De vil også prøve å forberede pasienten på endringer i kroppen og hverdagslivet etter kirurgien. De fleste sykehus har tjenester som tilgang på psykolog for å støtte pasienten og familien til pasienten etter kirurgien. Det vil da tas medisinske tester som blodprøver og tester på hjerte- og lungefunksjon slik at legen kan avgjøre om pasienten klarer å gjennomføre et slikt inngrep. Det vil også tas bildediagnostiske tester som CT/MRI for å avgjøre om sykdommen har spredt seg til nærliggende organer eller utenfor bekkenet. PET er også en del av rutineutredningen for å sikre seg at det ikke foreligger fjernmetastaser. Ved tvil vil man ta vevsprøver av mistenkelige lesjoner utenfor bekkenet⁽¹⁾.

2. Bekkeneksenterasjon

Bekkeneksenterasjon ble første gang beskrevet i 1948 av Alexander Brunschwig, på Memorial Hospital i New York/USA. Inngrepet ble beskrevet som palliativ behandling for pasienter med livmorhalskreft⁽²⁾. Pallium er det latinske ordet for palliasjon og betyr klede. WHO sin definisjon er: En behandling rettet mot pasientens somatiske, psykiske og sosiale plager⁽³⁾. Brunschwig beskrev en fremre eksenterasjon når urinblæren, urethra, nedre del av ureter, uterus, cervix og vagina ble fjernet. Når rektum ble fjernet i tillegg til de indre kvinnelige kjønnsorganene, så kalte han det en bakre eksenterasjon. Videre beskrev han en total bekkeneksenterasjon når både urinblæren og rektum måtte fjernes. Gjennomsnittlig liggetid var på 30 dager. Av de første 118 bekkeneksenterasjoner døde 16 pasienter under operasjon eller før utskrivelsen (13.5%). Av de med livmorhalskreft døde 12 pasienter (14%). Til sammen døde 35% enten under operasjonen eller av residiv i løpet av de første 12 månedene etter eksenterasjon⁽⁴⁾.

Tabell 1: Operativ mortalitet i perioden 1947 til 1956 blant de første pasientene med bekkeneksenterasjon⁽⁴⁾

	Antall operasjoner (n)	Mortalitet %
Livmorhalskreft	86	14
Alle andre lesjoner	32	12,5
Totalt	118	13,5

Etter hvert ble operasjonene mer avansert og man utviklet flere kirurgiske teknikker med tanke på reseksjon og ikke minst rekonstruksjon av bekkenorganene. Videreutviklingen bidro til at man kunne bruke bekkeneksenterasjon som kurativt inngrep hos pasienter med tilbakevendende gynekologisk kreft⁽⁵⁾. Det ble samtidig stilt krav for seleksjon av pasienter som ville hatt fordel av en slik operasjon. Dermed ble den operative mortaliteten redusert. Man selekterte pasienter på bakgrunn av alder (<80 år), BMI (<35 kg/m²), utbredelse av residivet i bekkenet (ingen innvekst i bekkenvegg), komorbiditet og mental helse. En biopsi som bekrefter diagnosen av en persistent eller tilbakevendende tumor ble påkrevd. Hver pasient fikk preoperativ rådgivning av en psyko-onkolog for å vurdere pasientens psykologiske status og evne til å takle konsekvensene av intervensjonen samt forandringene på kroppsbilde⁽⁶⁾.

Hoved indikasjonen for bekkeneksenterasjon er fremdeles behandling av tilbakevendende eller persisterende livmorhalskreft hos pasienter som tidligere er blitt behandlet med kjemoradiatio⁽⁷⁾, men inngrepet utføres også hos selekterte pasienter med tilbakevendende tidligere strålebehandlet livmorhalskreft og også hos noen pasienter med primær vulvacancer som går helt inntil endetarmsåpningen.

3. Rekonstruksjon

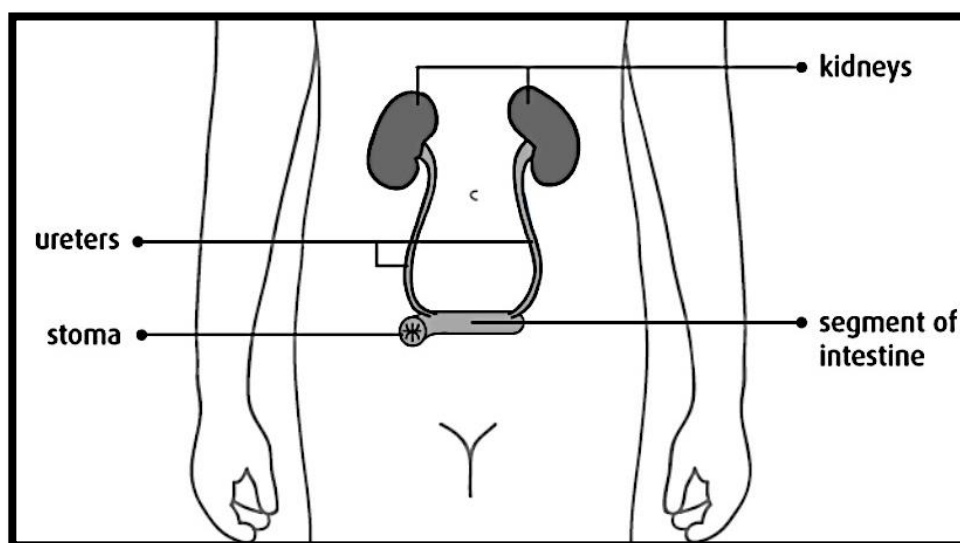
Etter eksenterasjonen så vil kirurgene prøve å rekonstruere bekkenet avhengig av hvilken organer som er blitt fjernet.

3.1. Urinavledning

Det er en kirurgisk prosedyre som lager en ny løsning for kroppen til å lagre og kvitte seg med urin når blæren er fjernet. Det finnes ulike typer urinavledning, anleggelse av en Brickerblære er den vanligste.

3.2. Brickerblære

Et stykke av ileum på ca. 25 cm brukes som utløpsrør for urinen. Den orale delen av dette ileumstykket kobles til ureteres. Den andre delen (anale enden) som legges frem som en (inkontinent) stomi. Denne stomien legges som oftest i høyre fossa iliaca. Urinen vil da renne ut og samles opp i en urostomipose. En ideell stomi som er på ca. 2 cm høy fører til at stomiposen er lett å sette på samtidig som urinen ikke lekker ut⁽⁸⁾.

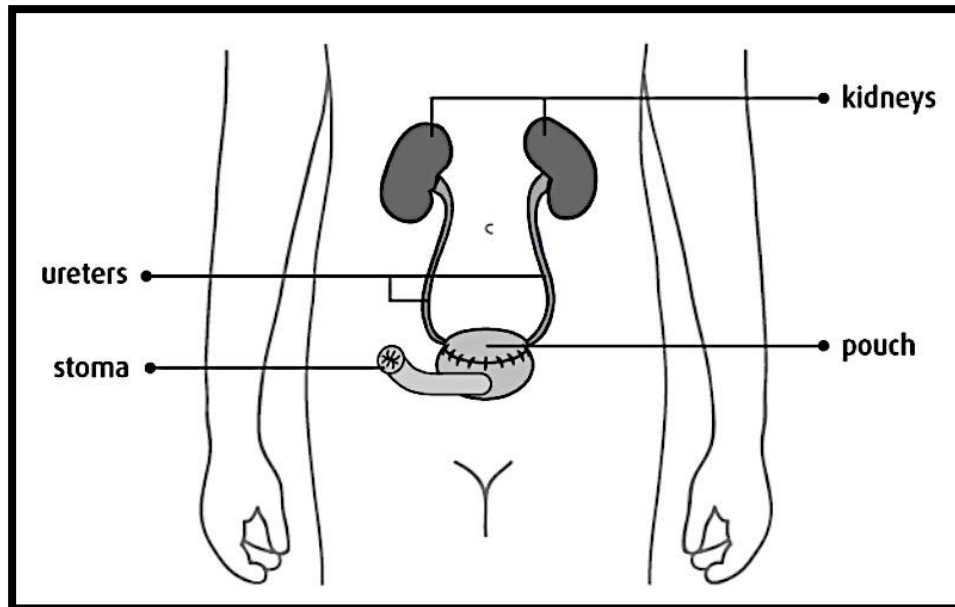


Figur 1: Skjematisk tegning av Brickerblære⁽⁹⁾

3.3. Kocks pouch

Ved denne prosedyren så lager kirurgen en "pose" inni kroppen ved å bruke den høyre delen av kolon og deler av tynntarmen. "Posen" blir koblet til en åpning i abdominal vegg på en

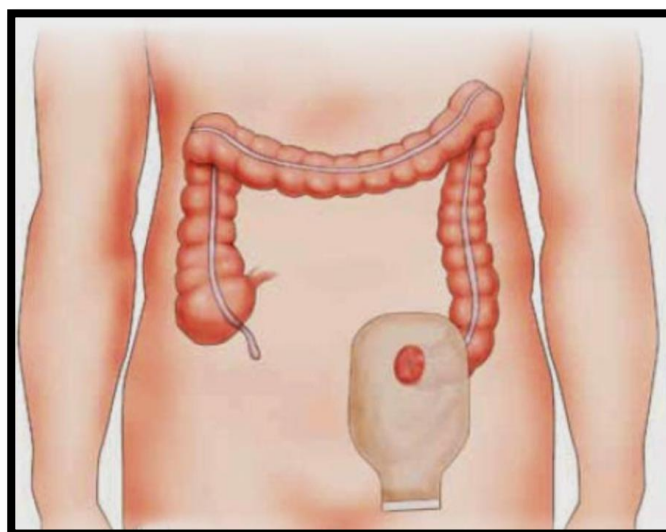
slik måte at urin ikke drypper eller lekker fra åpningen. På den måten er det ikke nødvendig med en pose utenfor kroppen for å samle urinen.



Figur 2: Skjematisk tegning av Kocks pouch⁽⁹⁾

3.4. Kolostomi

En kirurgisk prosedyre som lager en ny løsning for kroppen til å kvitte seg med avføring hvis rektum eller deler av kolon eller begge deler er fjernet.



Figur 3: Skjematisk tegning av colostomi⁽¹⁰⁾

3.5. Vaginal rekonstruksjon

Rekonstruksjon av struktur og funksjonen til vagina etter vaginectomy. En plastisk kirurg vil da bruke hud og muskler fra andre deler av kroppen til å lage en ny vagina. Kirurgen vil da kunne bruke hudtransplantat fra nates, muskel og hud fra innsiden av låret, muskelvev fra underlivet, eller fra magen. Det er ikke alltid slik at rekonstruksjonen blir vellykket, og det er ikke slik at alle kvinner er egnet til eller ønsker å gå gjennom en slik operasjon⁽¹¹⁾.

3.6. VRAM (*Vertical Rectus Abdominis Myocutan*) lapp

VRAM, er en lapp fra musculus rectus abdominis som høstes opp på grunn av sin størrelse, god blodforsyning og mindre komplikasjoner. Den kan løses ut som kun muskel eller som muskel med hudøy. Hvis det skal brukes hudøy tegnes det en hudøy øverst på buken. Det tas med kun en liten del av muskelfascien slik at det lukkes pent og det blir mindre defekt. Lappen brukes til å dekke den ytre defekten i perineum. Lappen kan også brukes til vaginalrekonstruksjon⁽¹²⁾.

4. Komplikasjoner etter bekkeneksenterasjon

Bekkeneksenterasjon er et komplisert kirurgisk inngrep med 5% postoperativ dødelighet. Komplikasjoner i forbindelse med inngrepet kan være dannelse av fistler til blære og /eller tarm, tarmstenoser, tarmlekkasje, ileus, nekrose i VRAM-lapp, blødninger, problemer med urinlekkasje etter rekonstruksjon av urinveiene og infeksjoner og blodprop/trombose⁽¹³⁾.

5. Livmorhalskreft – Epidemiologi, behandling og prognose

5.1. Epidemiologi

Livmorhalskreft er den tredje største kreftformen som rammer kvinner på verdensbasis. Insidensen er hyppigst i utviklingsland hvor det mangler et organisert screeningsprogram og hvor det finnes en høy forekomst av risikofaktorer (for eksempel HIV infeksjon som fører til en høyere risiko for persisterende HPV infeksjon). 342 kvinner i Norge fikk livmorhalskreft i 2016, og 95 kvinner døde av livmorhalskreft (tabell 2). Sykdommen opptrer hyppigst i 30-40 års alderen. Livmorhalskreft skyldes primært smitte med humant papillomavirus (HPV). En

stor andel av alle krefttilfellene i livmorhals estimeres til å være knyttet til en infeksjon med HPV 16 og 18. I vev fra livmorhalskreft har det også blitt påvist HPV 31/33/45/58⁽¹⁴⁾. Andre kjente risikofaktorer for sykdommen er røyking og tilstander som er knyttet til immunsvikt. I 1995 ble det innført et screenings-program i Norge. I programmet tas det celleprøve fra livmorhalsen hvert 3.år fra alle kvinner i alderen 25 – 69 år.

Tabell 2: Epidemiologisk nøkkeltall for livmorhalskreft for Norge⁽¹⁵⁾

Nye tilfeller 2016	Forekomst 2012 - 2016	Dødsfall 2016	5 års relativ overlevelse
342	13.2 per 100 000	95	80.5%

Ved å ta celleprøver fra livmorhalsen er det mulig å oppdage forstadier til sykdommen og på denne måten forebygger man at disse kvinnene utvikler kreft. Behandling av forstadier kan således forhindre nye tilfeller av livmorhalskreft.

Siden 2009 har HPV vaksinen vært en del av barnevaksinasjonsprogrammet. Jenter i 7. klassetrinn får tilbud om vaksinen som gis i to doser med minst 6 måneders mellomrom. Ved innhentingsvaksine får kvinner over 15 år en 3 doseregime fordelt på 6 – 12 måneder. Initialt ble en kvadrivalent vaksine mot HPV type 9, 11, 16 og 18 – (Gardasil®) brukt i vaksinasjonsprogrammet.

Fra høsten 2017 ble det introdusert Cervarix® istedenfor Gardasil®, Cervarix er en bivalent vaksine mot HPV type 16 og 18, men som har vist kryssbeskyttelse mot andre HPV-typer som ikke inngår i vaksinen (HPV type 31, 33 og 45, med (-94%- 79%- 83% beskyttelse). Fra høsten 2018 blir gutter på lik linje med jenter tilbudt HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet da HPV også er årsak til kreft hos menn. HPV assosierte kreft hos menn er kreft i oropharynx, penis og anus som utgjør over 100 krefttilfeller hvert år⁽¹⁶⁾.

Tabell 3: Vaksinasjonsdekning for HPV-vaksine blant jenter i alderen 16 år⁽¹⁷⁾

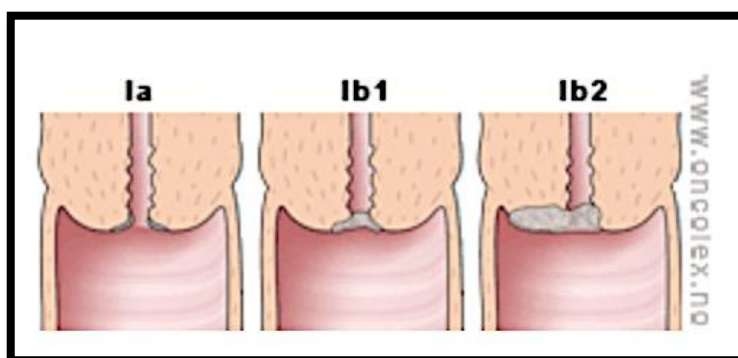
Årstall	2013	2014	2015	2016
Dekningsgrad	67,1	76,3	78,7	81,1

5.2. Behandling

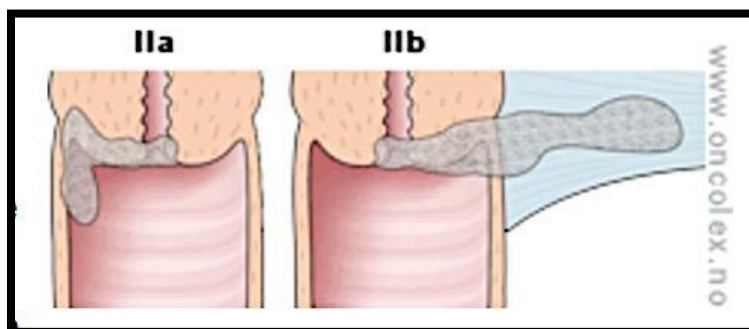
Behandlingen av livmorhalskreft vil være avhengig av utbredelsen av sykdommen. I tidlige stadier tilbyr man oftest kirurgi, hvor man fjerner livmoren samt støttevevet rundt (radikal hysterektomi) (figur 4 til 7). I tillegg vil man fjerne lymfeknuter i bekkenet. I veldig tidlige tilfeller, hvor pasienten har ønske om å bevare sin fertilitet kan fertilitetsbevarende kirurgi overveies. Eggstokkene trenger man ikke å fjerne ved en slik operasjon. Når sykdommen er mer fremskredet velges kjemoradiatio. Ved stor risiko for adjuvant strålebehandling gis strålebehandling primært uten forutgående operasjon. Hvis det foreligger fjernmetastaser, vil behandlingsmålet være palliativ og behandlingen individualiseres. Oftest vil pasienten få cellegiftbehandling.

Innvekst i lymfebanene, lymfeknutemetastasering, tumors størrelse og invasjonsdybde har betydning for overlevelsen⁽¹⁸⁾. Innvekst i livmor gir også dårligere prognose⁽¹⁹⁾.

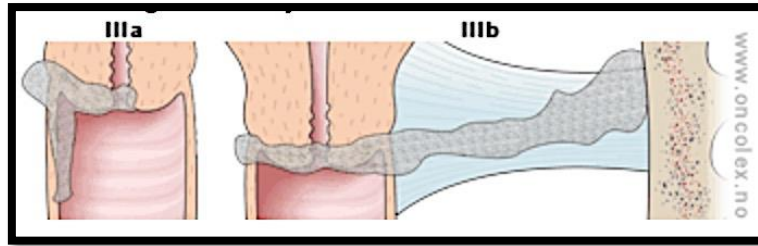
Ved tilbakefall vil behandlingen være strålebehandling og/eller kjemoterapi avhengig av hvor residivet ligger. Ved et sentralt residiv i bekkenet hos pasienter som har gjennomgått strålebehandling fra før vil bekkeneksenterasjon være den eneste måten å kurere pasienten på.



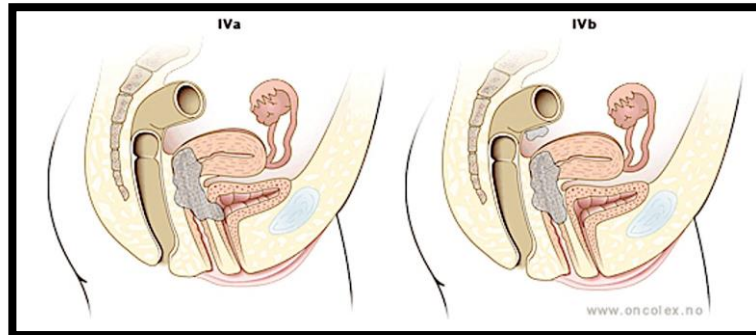
Figur 4: Stadium I: Tumor begrenset til livmorhalsen⁽²⁰⁾



Figur 5: Stadium II: Tumor utenfor livmorhalsen, uten å spre seg til bekkenvegg⁽²⁰⁾



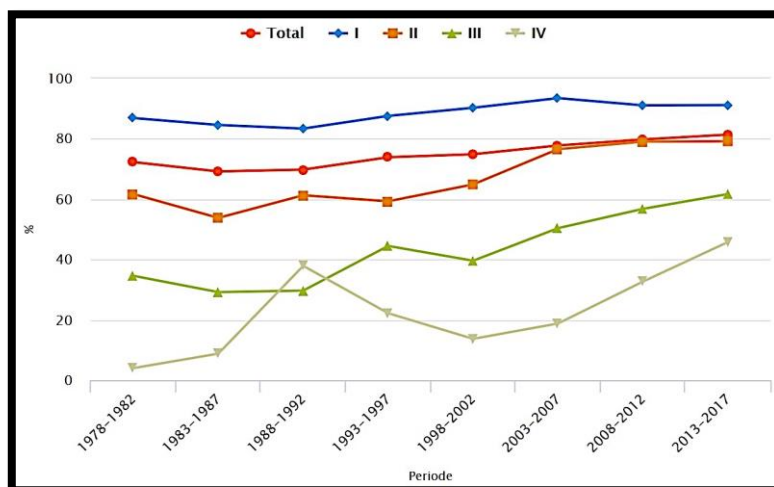
Figur 6: Stadium III: Tumor spres til bekkenvegg⁽²⁰⁾



Figur 7: Stadium IV: Tumor spres utenfor det lille bekkenet, eller innebefatter endetarm og blæreslimhinner⁽²⁰⁾

5.3. Prognose

Prognosen er mest relatert til tumorens størrelse og sykdomsutbredelse på behandlingstidspunktet (figur 8). Det er ikke vist forskjell i overlevelse mellom adenokarsinom og platekarsinom i Norge⁽²¹⁾. Karsinom av småcellet type er den eneste histologiske undergruppen med adskillig dårligere prognose.



Figur 8: 5 års relativ overlevelse for pasienter med livmorhalskreft, i prosent etter stadium og diagnoseperiode 1978-2017⁽²¹⁾.

6. Materiale og metode

6.1. Litteratursøk

For å få en bred og best mulig oversikt over kunnskapsgrunnlaget om utfall etter bekkeneksenterasjon for livmorhalskreft, gjennomførte vi et litteratursøk i Medline sammen med en bibliotekar på Universitetet i Oslo den 17. januar 2018. For å strukturere søket ble PICO skjemaet brukt.

PICO står for P: Pasient problem, I: Intervention, C: Comparison, og O: Outcome. Det ble utviklet for å hjelpe med å gjøre kliniske spørsmål tydlige og presise noe som er viktig i en kunnskapsbasert praksis⁽²²⁾. En pilotstudie viser at søk utført etter PICO gav høyere andel av relevante artikler enn andre søk⁽²³⁾.

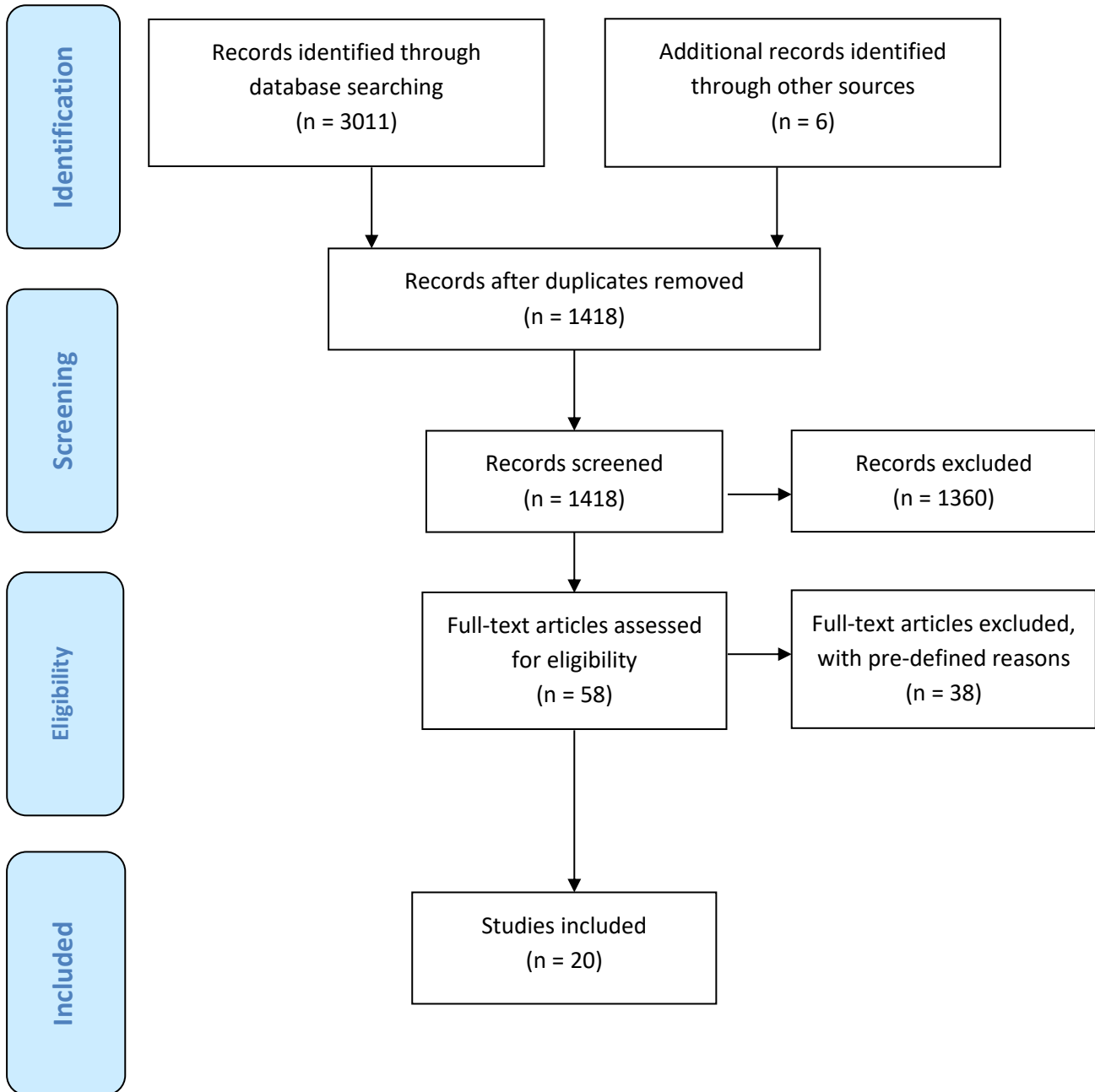
Hovedsøket var ulike kombinasjoner av ordene:

1. ((Pelvic Exenteration or pelvis exenteration or pelvic or hysterectomy) and exenteration).mp
2. Cervix.mp or cervix uteri/
3. Cervix cancer.mp or Uterine Cervical Neoplasms/
4. (cervix neoplasm or cervical neoplasm).mp
5. (((gynecological or gynecology) and malignancie*) or tumor*).mp
6. Outcome*.mp
7. prognosis.mp or PROGNOSIS/
8. SURVIVAL/ or survival.mp.
9. short-term.mp.
10. long-term.mp
11. palliative care/ or palliative.mp
12. 1 and 2
13. 1 and 3
14. 1 and 4
15. 1 and 5
16. 1 and 6

-
17. 1 and 7
 18. 1 and 8
 19. 1 and 9
 20. 1 and 10
 21. 1 and 11

Søket ga 3011 treff. Treffene ble eksportert til Endnote X8 programmet der duplikatene ble funnet og fjernet. Disse ble systematisk gjennomgått ved gjennomlesing av abstraktet. Kun artikler publisert i fulltekst ble inkludert. Artikler som omhandlet utelukkende palliative inngrep eller bestod av enkelte kasuistikker ble ekskludert. Relevante studier for vår oppgave samt kryssreferanser ble eksportert til en Excel-fil og ble uavhengig gjennomgått av H.E. og F.S. I tvilstilfeller ble det diskutert med veilederen K.L. 20 artikler ble inkludert i den narrative litteraturgjennomgangen.

Tabell 4: PRISMA oversikt over resultater fra litteratursøket



Tabell 5: Studier som ble inkludert i vår narrativ review

Forfatter	Type studie	Pasienter totalt/cervix cancer (n)	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	Overall survival (OS)	Annen estimat på OS
Katory et al. ⁽²⁴⁾	singel senter	34/6	-	58%*	-
Romeo et al. ⁽²⁵⁾	singel senter	35/23	-	-	Gjennomsnitt OS 51,8 mnd.*
Schmidt et al. ⁽²⁶⁾	multisenter	450/282	5 års PFS 61%**	41%**	10 års OS 37%**
Petruzzello et al. ⁽⁷⁾	singel senter	28/8	-	-	Mortalitet 14,3%*
Tanaka et al. ⁽²⁷⁾	singel senter	12**	-	42,2%**	-
Yoo et al. ⁽²⁸⁾	singel senter	61**	49%**	56%**	-
Graves et al. ⁽⁵⁾	multisenter	517	-	-	Median OS 29,6 mnd.**
Chiantera et al. ⁽²⁹⁾	multisenter	238/106	-	28%**	-
Forner et al. ⁽³⁰⁾	singel senter	35**	-	43%**	Median OS 30 mnd.**
Westin et al. ⁽³¹⁾	singel senter	160/86	5 års PFS 30%**	36%**	-
Baiocchi et al. ⁽³²⁾	singel senter	107/73	-	23,1%**	-
Fotopoulou et al. ⁽³³⁾	singel senter	47/38	Median 8 mnd.*	-	Median OS 10 mnd.*
Benn et al. ⁽³⁴⁾	singel senter	54/40	-	-	Median OS 29 mnd.**
Ferenschild et al. ⁽³⁵⁾	singel senter	69/14	-	45%**	-
Maggioni et al. ⁽⁶⁾	singel senter	106/62	52%**	-	-
Sharma et al. ⁽³⁶⁾	singel senter	48/38	32 mnd.*	-	Median OS 35 mnd.*
Teran-Porcayo et al. ⁽³⁷⁾	singel senter	42**	-	65,8%**	-
Morley et al. ⁽³⁸⁾	singel senter	100/66	-	61%**	-
Talledo et al. ⁽³⁹⁾	singel senter	42/28	-	-	OS stage I, II, III og IV på 60%, 37,5%, 20% og 0%.*
Bricker et al. ⁽⁴⁾	singel senter	118/86	-	-	-

- Ikke oppgitt

* Kun oppgitt for total populasjonen

** Kun oppgitt for pasienter med cervix cancer

6.2. Narrativ litteraturgjennomgang

20 artikler ble inkludert hvor av totalt 2249 pasienter med gynekologisk kreft hadde gjennomgått bekkeneksenterasjon. Pasienter med diagnose livmorhalskreft var inkludert i disse studiene, men oftest ble ikke resultatene i denne gruppen rapportert separat.

Det meste av kunnskap om utfall etter bekkeneksenterasjon for tilbakevendende livmorhalskreft stammer fra retrospektive studier utført på enkelte sentre, og noen få multisenter studier^(5, 26, 29). Forskjellige estimater på overlevelse har blitt rapportert, og overlevelsen for pasienter med livmorhalskreft ble ikke alltid rapportert separat. Total overlevelsen varierte fra 23,1% til 58%. Noen artikler opererte med median overlevelse. Blant disse studiene var median overlevelse mellom 4 og 35 måneder. Det fleste av disse studiene er enige om at faktorer som lymfeknutestatus, histologi og frie reseksjonsrender etter operasjonen påvirker prognosen hos disse pasientene. I tillegg ble det i de fleste studiene observert store komplikasjoner etter bekkeneksenterasjon.

6.3. Retrospektiv studie

Vi foretok en retrospektiv studie av pasienter som gjennomgikk bekkeneksenterasjon for tilbakevendende eller persisterende livmorhalskreft på Avdelingen for gynekologisk kreft i perioden 1995 – 2015 (n = 40). Pasientene ble valgt ut fra den institusjonelle databasen ved Avdelingen (Medinsight). Databasen ble validert opp mot operasjonsbeskrivelser og andre kildedokumenter i den elektroniske pasientjournalen (DIPS) for å sikre fullstendighet. Komplikasjonene ble klassifisert etter den komprimerte Accordion klassifikasjon⁽⁴⁰⁾. Grad 1 komplikasjoner kunne ikke med sikkerhet registreres siden dokumentasjon ikke ble ansett som godt nok i pasientenes journal. Data fra primærdiagnose som stadium og histologi, tidligere behandling, detaljer av bekkeneksenterasjon, data og lokalisering av tilbakefall og påfølgende behandling ble hentet fra databasen. Databasen er koblet til Statistisk Sentralbyrå (SSB) for individuelle overlevelsesdata.

Tabell 6: Komprimert Accordion Klassifisering - Definisjon av alvorlighetsgrader⁽⁴⁰⁾

Milde komplikasjoner	Krever små invasive prosedyrer som kan gjøres på sengeposten, som gastrisk sonde, drenering av sår infeksjoner, fysioterapi. Følgende legemidler er tillatt: Antiemetika, antipyretika, analgetika og elektrolytter
Moderate komplikasjoner	Krever farmakologisk behandling med andre legemidler enn slike som er tillatt for milde komplikasjoner, for eksempel antibiotika. Blodtransfusjoner og total parenteral ernæring er også inkludert.
Alvorlige komplikasjoner	Alle komplikasjoner som krever endoskopiske eller intervensjonsradiologiske prosedyrer eller re-operasjoner samt komplikasjoner som medfører svikt i ett eller flere organsystemer.
Mortalitet	Postoperativ mortalitet

6.4. Statistisk metode

Beskrivende statistikk ble brukt. For progresjonsfri overlevelse ble oppfølgingstiden beregnet fra datoen for diagnosen til datoen for tilbakefall, dødsdato uansett årsak eller slutt på oppfølging, avhengig av hva som inntraff først.

For total overlevelse ble oppfølgingstiden beregnet fra datoen for diagnose til dødsdato uansett årsak eller slutt på oppfølging, avhengig av hva som inntraff først. Overlevelseskurver ble plottet med Kaplan-Meier-metoden. Vi har beregnet 3 års progresjonsfri overlevelse (PFS) og 3 års total overlevelse (OS) med 95% konfidensintervall (CI).

Progresjonsfri overlevelse ble angitt som andel pasienter som ikke hadde fått residiv ved 1,3 og 5 år. Liknende beregning ble gjort for total overlevelse ved 1, 3 og 5 år.

Analysene ble utført ved hjelp av STATA statistikkpakken, versjon 11.0 (Stata Corp LP, Texas, USA).

6.5. Etikk

Prosjektet ble godkjent av internt forskningsutvalg på Avdeling for gynekologisk kreft og Personvernombud på Oslo Universitetssykehus.

7. Resultater

Alder og BMI

Gjennomsnittsalderen for vår pasientgruppe (n=40) var 47,5 år (30-70 år) med standardavvik på 9,97. Informasjon på BMI ved operasjonstidspunktet var tilgjengelig på 38 pasienter.

Dataene strekker seg fra 16,9 til 39,6 med en gjennomsnitts BMI på 26,45 og standardavvik på 5,05.

Tabell 7: Beskrivelse av studiepopulasjonen (n=40)

Karakteristika		Antall pasienter (n)	Andel pasienter (%)
Histologisk undertype	Plateepitelkarsinom	20	50
	Adenokarsinom	19	47,5
	Annen	1	2,5
FIGO stadium ved diagnose	I	13	32,5
	II	23	57,5
	III	1	2,5
	IV	3	7,5
Antall linjer før eksenterasjon	0	1	2,5
	1	27	67,5
	2	11	27,5
	3	1	2,5
Tidsintervall mellom strålebehandling og eksenterasjon	<12 mnd.	18	46,2
	>12 mnd.	21	53,9
Type eksenterasjon	Fremre eksenterasjon	13	32,5
	Modifisert bakre eksenterasjon	1	2,5
	Total eksenterasjon	26	65
Andre prosedyrer	Urinvledning	40	100
	Stomi	26	65
	Lymfadenektomi	12	30
	Anlagt neovagina	10	25
	Lappeplastikk	12	30

Tabell 8: Alvorligste grad av komplikasjon per pasient

Komplikasjonsgrad	N	%
2	11/40	27,5
3	21/40	52,50
Totalt	33/40	100,00

19 pasienter hadde ingen grad 3 komplikasjoner, og ingen døde som følge av komplikasjoner etter inngrepet.

Tabell 9: Klinisk utfall etter bekkeneksenterasjon

		Antall pasienter (n)	Andel pasienter (%)
Reseksjonsrender	Fri	34	87,2
	Ikke fri	5	12,8
Residiv	Ja	21	52,5
	Nei	19	47,5
Vitalstatus	Ja	18	45
	Nei	22	55

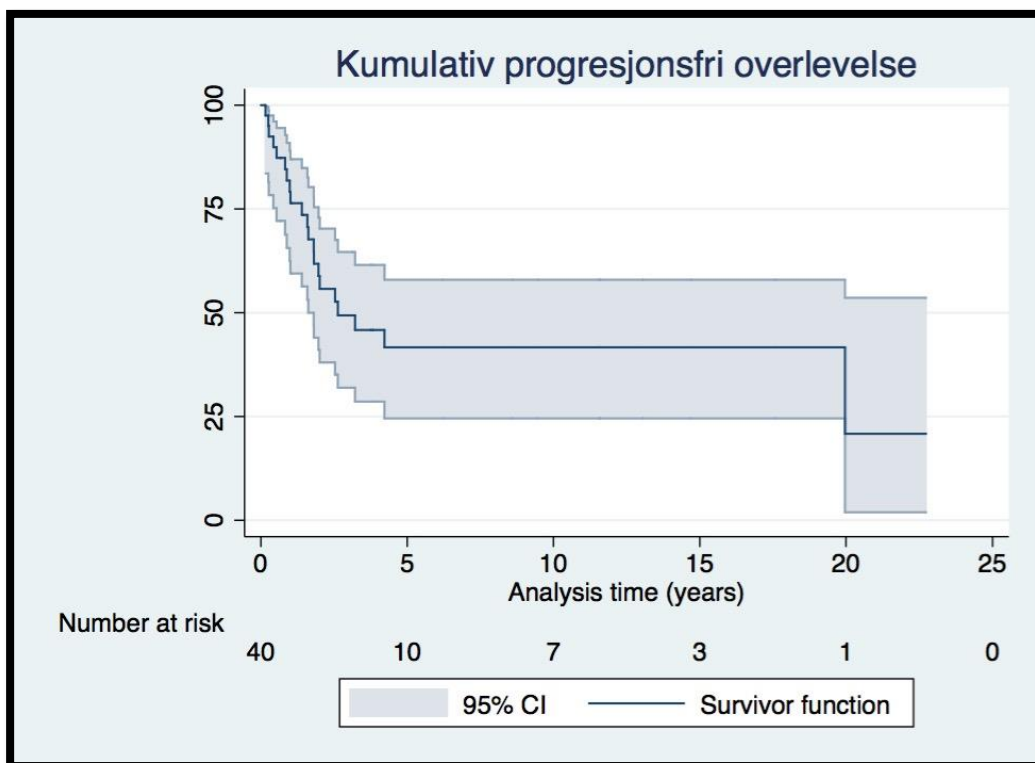
18 av de 34 pasienter med fri reseksjonsrand utviklet residiv (52,9%), og 2 av dem med ikke fri rand (40%).

For pasientene som utviklet tilbakefall, var median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 4,68 år (95% CI: 2,54- 20,09). Andel pasienter som var progresjonsfri etter 1, 3 og 5 år er fremstilt i figur 10. 42% var progresjonsfri etter 5 år. Median total overlevelse var 5,9 år (95% CI:0.24- 22.72år). 1, 3 og 5 års overlevelse er vist i figur 12. 46% var i live etter 5 år.

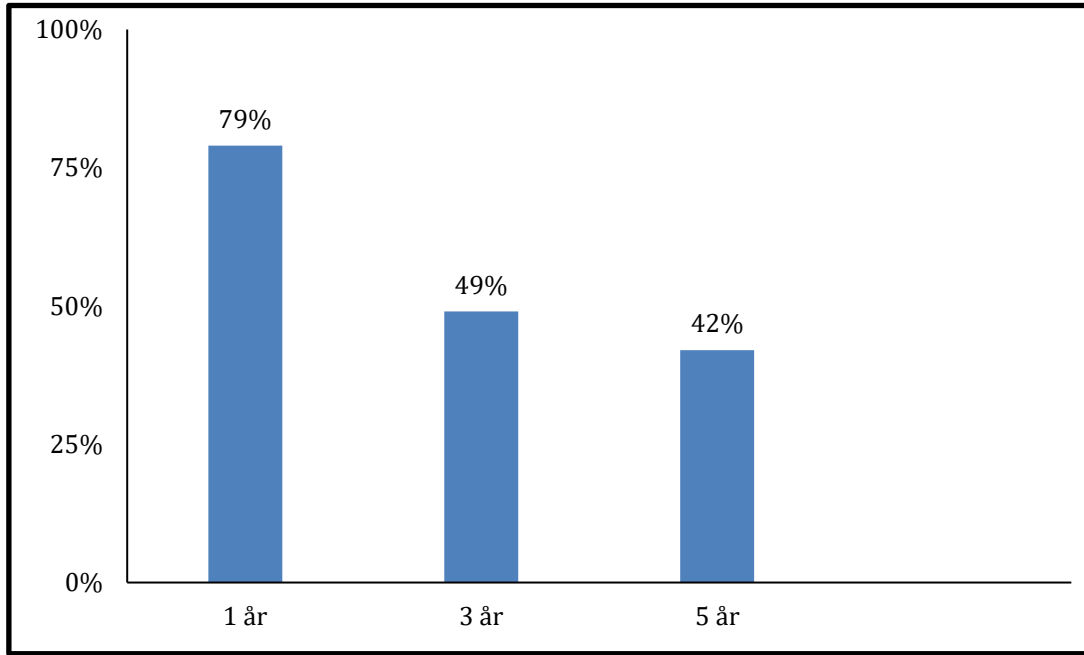
I vårt materialet ble litt over halvparten av pasientene behandlet etter mer enn 12 måneder etter avsluttet (n=21). Fordelingen av residivene er vist i tabell 10. Pasientene med mindre enn 12 måneder siden siste strålebehandling hadde signifikant flere residiver enn de hvor et større tidsintervall (>12 mndr) (p=0.0236). Det var imidlertid ingen forskjell i total overlevelse (p= 0.1505)

Tabell 10: Tid fra siste strålebehandling til eksenterasjon hos pasienter som hadde residiv

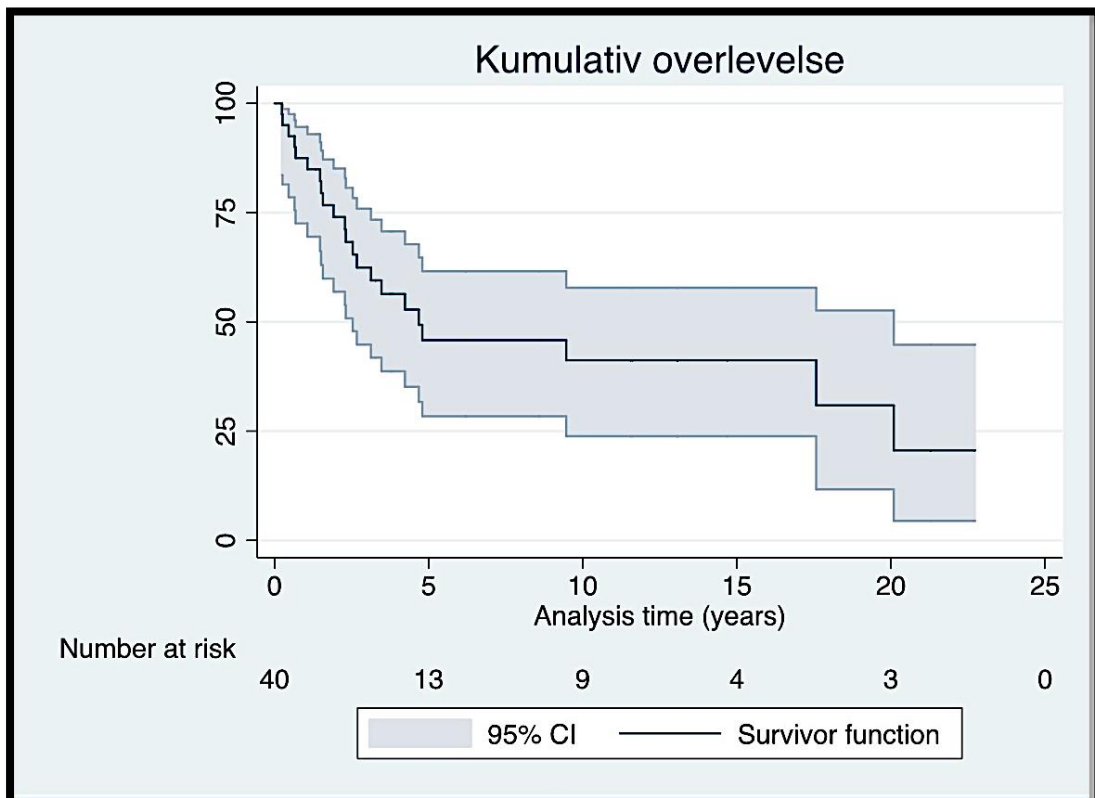
	Antall (n)	Prosent %
Mindre enn 12 mnd (først)	12	66,6
Mer enn 12 mnd	9	42,9



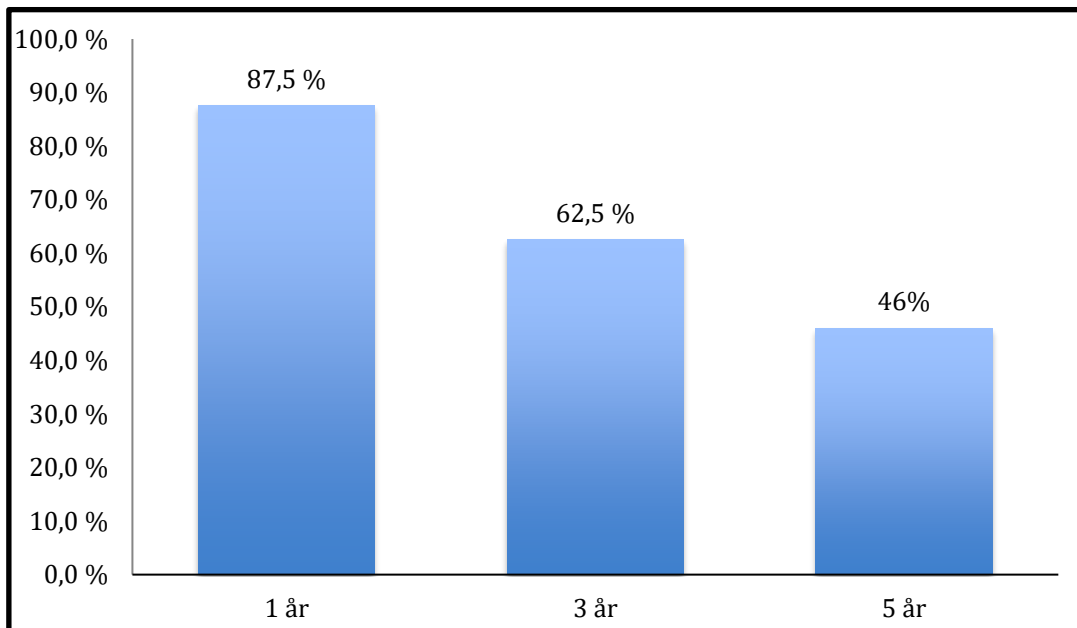
Figur 9: Kumulativ progresjonsfri overlevelse



Figur 10: Andel pasienter som er progresjonsfri etter 1, 3 og 5 år



Figur 11: Kumulativ overlevelse



Figur 12: Total overlevelse etter 1, 3 og 5 år

8. Diskusjon

Bekkeneksenterasjon kan i noen tilfeller være det eneste terapeutiske alternativet hos pasienter med tilbakefall av gynekologisk kreft. Det kan føre til lengre total overlevelse hos selekterte pasientgrupper hvor vi ellers kun kan tilby palliative tiltak. Det er mange komplikasjoner postoperativt ved inngrepet, og det er en av grunnene til at riktig seleksjon er viktig.

Da bekkeneksenterasjon var beskrevet først av Brunschwig, var overlevelsesraten veldig lav, preoperativ og postoperativ mortalitet var på 23%. I senere studier har 5 år overlevelsen økt og dette skyldes markant forbedring av operasjonsteknikk samt bedre seleksjon av pasientgruppen⁽²⁶⁾.

Vi utførte en retrospektivstudie av pasienter som hadde gjennomgått bekkeneksenterasjon på grunn av tilbakevendende livmorhalskreft. Vi inkluderte 40 pasienter i vår studie, 39 av pasientene hadde enten plateepitelkarsinom eller adenokarsinom. Vi så at tilnærmet alle våre pasienter hadde gjennomgått en eller flere behandlingslinjer. Alle pasienter hadde

gjennomgått strålebehandling enten alene eller i kombinasjon med cellegiftbehandling. (sekundær bekkeneksenterasjon). Ingen fikk utført bekkeneksenterasjon primært.

I tillegg til selve bekkeneksenterasjon, ble det ofte utført andre inngrep som lappeplastikk eller anleggelse av neovagina. De fleste pasientene ble operert med frie marginer (87.2%). Ingen av pasientene døde under eller innen 30 dager etter operasjonen og 47.5% av pasientene utviklet kun mindre komplikasjoner (\leq grad 2). Omtrent halvparten av pasientene utviklet et residiv i oppfølgingsperioden (52.5%). 22 pasienter (55%) døde i løpet av oppfølgingen. De fleste pasientene med residiv døde som følge av residiv. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 4,68 år for pasientene som utviklet tilbakefall. Totaloverlevelse ved 1,3 og 5 år var på henholdsvis 87,5%, 62,5% og 46%.

Denne studien er den første systematiske gjennomgangen av pasienter som ble operert ved Radiumhospitalet og siden behandlingstjenesten er sentralisert, finnes det ingen andre sammenlignbare studier fra Norge. Vi må derfor sammenligne med andre internasjonale studier. Denne sammenlikningen er utfordrende siden studiene opererer med forskjellige studiepopulasjoner hvor det ikke alltid er angitt inklusjonskriteriene, men også forskjellige utfallsmål. Noen av studiene vi fant rapporterer også resultater etter bekkeneksenterasjon utført med palliativt siktemål. Det vil selvfølgelig ha en betydning for rapportert overlevelse som da vil være lavere enn hos dem som opereres med kurativt siktemål⁽³³⁾.

De fleste studiene har ikke oppgitt hvilke eksklusjonskriterier de har brukt. Det er ikke alltid oppgitt tydelig med hvilken hensikt pasientene er operert og da er det vanskelig å tolke overlevelsen.

Chiantera et al.⁽²⁹⁾ hadde operert 72,5% av pasientene med frie marginer. De rapporterer en 5 års overlevelse for tilbakevendende cervix cancer på 28%, noe som er betydelig lavere enn i vår studie. De påpeker også at pasienter som hadde avsluttet sin primær behandling mer enn 2 år før bekkeneksenterasjon hadde bedre overlevelse. Dette samsvarer godt med våre funn om at blant pasientgruppen med mer enn 12 måneder fra siste strålebehandling til bekkeneksenterasjon, utviklet færre et residiv.

En internasjonal multisenterstudie publisert av Schmidt et al.⁽²⁶⁾ inkluderte kun pasienter med cervix cancer og 5 års OS for pasientgruppen som hadde gjennomgått bekkeneksenterasjon med kurativt formål var på 64%. Det er noe høyere enn våre resultater, men studien inkluderte også noen pasienter med primær bekkeneksenterasjon. Siden studien var større tillot den en

mer detaljert av risikofaktorer for residiv og død. 149 av pasientene hadde fått palliativ behandling med betydelig lavere 5 års OS på 19%.

Fornier et al.⁽³⁰⁾ har publisert en nyere pasientserie fra et tysk senter som inkluderte 35 pasienter med livmorhalskreft ved primærdiagnose. Studien rapporter likende overlevelsesrater som oss med 5 års OS på 43%, selv om de fleste av våre pasienter ble operert for et residiv.

Våre resultater er bedre enn de rapportert av Baiocchi et. al.⁽³²⁾ som viste en total overlevelse på 27,4%, noe som er en av de laveste resultatene av de studiene som vi inkluderte i vår gjennomgang. Det er viktig å påpeke at det ble oppgitt at 25,2% av pasientene var ASA III. Selv om ASA status ikke var tilgjengelig i vårt materiale, vil våre pasienter rutinemessig gjennomgå en grundig preoperativ vurdering og multimorbide pasienter vil ofte ikke anees som kandidat for omfattende kirurgi. Studien inkluderte også pasienter med avansert tumor ved primærdiagnose som kan ha påvirket overlevelsen. De oppgir også at 9 pasienter døde postoperativt innen 30 dager etter kirurgien. I vårt materiale er det ingen mortalitet umiddelbart knyttet til operasjonen.

I linje med tidligere studier, viser vi at overlevelsen er dårlig når pasientene først får residiv. Kun 5 av de 21 pasienter med residiv var i live på slutten av oppfølgingstid. To av dem har <4 år oppfølgingstid og det er for tidlig å se hvordan deres prognose vil være på sikt. Grunnen til kort overlevelse etter residiv ligger i det få behandlingsoalternativene man har. Ofte vil man velge platinum-basert cellegiftbehandling, men ved tumormanifestasjoner i strålefeltet vil responrater være ekstremt lave. Nyere tumorrettet behandling som for eksempel med VEGF hemmeren bevacizumab⁽⁴¹⁾, som førte til en overlevelsesgevinst på 3,7 måneder (OS 13,3 mndr. uten bevacizumab vs 17 mndr. med bevacizumab) i en randomisert studie er ikke godkjent til bruk i Norge. Det er ønskelig med å kartlegge faktorer som vil ha en betydning for prognose etter bekkeneksenterasjon. Vår studie hadde begrenset styrke til å kunne studere etablerte prognostiske faktorer som for eksempel fri reseksjonsrand. Vi har derfor konsentrert oss på overlevelsesanalyser.

Det ser ut til at tid fra kjemoradiatio til eksenterasjon har betydning for overlevelse. Signifikant flere pasienter med kort tid fra siste behandling fikk påvist residiv. Selv om denne faktoren tas i betraktning når pasientene tilbys bekkeneksenterasjon vil det endelige behandlingsvalget være avhengig av flere faktorer.

Det vil også være viktig å studere komplikasjoner etter inngrepet i mer detalj som for å sikre kvaliteten av en nasjonal behandlingstjeneste. Man vil da også kunne avdekke om det er noen prosedyrer av operasjonen (anleggelse av stoma, Bricker blære eller neovagina) som trenger kvalitetsforbedring. Evaluering av disse data inngikk ikke i denne studentoppgaven, men vil inngå i en samlet vurdering av behandlingstjenesten. Videre vil det være vesentlig med større kunnskap om livskvalitet etter bekkeneksenterasjon. Som tidligere nevnt så kan bekkeneksenterasjon være en kurativ behandling hos en del av pasienter med tilbakevendende cervix cancer, selv om prosedyren er en av de mest invasive og komplekse kirurgiske prosedyrene. Siden denne prosedyren kan føre til store komplikasjoner så man avveie nytte versus skade, og hittil har ikke livskvalitet som fysisk svekkelse, emosjonell, seksuell og psykososial funksjon blitt studert i detalj. Det finnes få studier og forskjellige måleinstrumenter for livskvalitet blitt brukt^(42, 43). Det vil også være viktig å studere tilpasningsevnen og mestring over lengre tid.

For å evaluere livskvaliteten til disse pasientene ville man måtte utføre en prospektiv studie som også kan omfatte dybdeintervjuer.

Styrken i vårt materiale er at vi har en fullstendig oppfølging for overlevelse av pasientene. Pasienten blir ved mistanke om eller påvist residiv dessuten oftest henvist Radiumhospitalet. Som regel vil Avdelingen for gynekologisk kreft i det minste bli kontaktet for konferering ved residiv men det er selvfølgelig mulig at disse henvendelsene ikke alltid ble journalført. Således er det mulig at vi har undervurdert antallet pasienter med residiv. Studiepopulasjonen er populasjonsbasert siden behandlingstjenesten er sentralisert i Norge. Pasientene ble operert av få kirurger i et multidisiplinært team som har bidratt til høy kvalitet i behandlingen som kan sammenliknes med erfaringer fra andre internasjonale sentre. Materialet er ganske homogent siden operasjonsteamet fulgte avdelingsinterne retningslinjer ved utvalg av pasienter og planlegging av inngrepet. Studien er en av de største single senter studie når man utelukkende se på antall pasienter med livmorhalskreft. En av svakhetene til studien vår er at det ikke er et multisenter samarbeid, og at antall pasienter var for liten til å kunne gjøre multivariate analyser. Derfor kunne noen etablerte prognostiske faktorer som marginer ikke studeres. Man bør muligens tilstrebe en større samarbeidsstudiet mellom de skandinaviske landene. Her vil man kunne anta at seleksjonskriteriene for utvalg av pasienter til operasjon og oppfølging vil være ganske likt. En prospektiv studie vil ha mindre risiko for bias enn

denne retrospektive gjennomgangen. Ulempen er det at det er tidskrevende og kan ta mange år før man får resultater.

Det jobbes nå med å introdusere laparoskopisk assistert kirurgi som skal minske komplikasjonene ytterligere. Nye modifiserte kirurgiske tilnærminger burde prøves for å redusere sykkelighet, og for å minske pasientens risiko for dårligere livskvalitet etter operasjon. De første små pasient seriene operert med minimalt invasiv kirurgi har blitt publisert ^(44, 45). Disse studiene tyder på mindre blodtap under operasjonen, men ikke nødvendigvis kortere liggetid ved laparoskopisk assistert kirurgi.

Begrensningen med disse studiene er det at de har for få pasienter med for å kunne trekke en sikker konklusjon.

Man bør derfor være veldig forsiktig med å konkludere fra disse første rapportene. Den første randomiserte studien på minimal invasiv teknikk på tidlig livmorhalskreft viste at pasienter hadde høyere risiko for residiv og kortere overlevelse enn pasientene var operert med minimal-invasiv kirurgi sammenliknet med åpen teknikk⁽⁴⁶⁾. Det understreker betydningen av randomiserte studier før innføringen av en ny kirurgisk behandlingsmetode, men antall pasienter som får utført bekkeneksenterasjon vil være en utfordring til å kunne gjennomføre en slik studie.

9. Konklusjon

Vår gjennomgang av litteraturen viste at rapportering av resultater etter bekkeneksenterasjon er veldig heterogen. Det vanskeliggjør en direkte sammenligning av resultater mellom enkelte sentre. Vårt materiale som er en av de større singel senter studiene med en homogen pasient populasjon 5 års overlevelse på 42% er sammenliknbar med internasjonale data. Det var ingen perioperativ mortalitet som også taler for at en sentralisering av denne tjenesten er gunstig.

Da bekkeneksenterasjon er et radikalt kirurgisk inngrep er det viktig med seleksjon av pasienter, god informasjon preoperativt og systematisk oppfølging postoperativt. Pasientene opplever store kroppsendringer etter rekonstruksjonskirurgi som kan omfatte VRAM-lapp, Brickerblære og colostomi. Sykehuset stiller med fagpersonell som kreftkoordinator, multidisiplinært kirurgisk team, sosionom, psykolog, og stomisykepleier som skal sørge for optimal behandling og ivaretagelse av pasientens komplekse behov etter et slikt inngrep.

Fremtidige studier bør fokusere på longitudinal evaluering av livskvalitet, forbedring av kirurgiske teknikker og tumorbiologi som prognostisk faktor. Nye behandlingsmetoder vil i fremtiden forhåpentligvis forbedre pasientene's prognose når de opplever residiv etter bekkeneksenterasjon.

Redegjørelse for oppgaven

Vi brukte hele sommeren 2017 til å gjennomgå ca. 60 pasientjournaler fra før diagnosetidspunktet. Vi delte pasientene mellom oss og leste alt fra sykepleienotater, sosionom, histo/pato/radio svar, legejournaler, operasjonsbeskrivelser og epikriser for hver pasient mens vi noterte komplikasjoner etter bekkeneksenterasjon etter kompakt Accordion fra før diagnosetidspunktet.

Vi hadde time med bibliotekar som hjalp oss med søket, utførte søket og validerte de utvalgte artiklene hver for oss så med vår veileder.

Skrivingen har vi gjort stort sett i lag, vi og diskuterte for så å skrive sammen. Diskusjonen er mange ganger blitt diskutert med veileder slik at vi ble satt på riktig spor.

Hicham: Jeg har skrevet materiale og metode, komplikasjoner, epidemiologi, behandling, prognose, konklusjon, abstrakt samt flere passasjer i diskusjonen. Det har vært slik når vår veileder sletter en passasje i oppgaven og ber oss om å skrive noe annet så har det vært slik at jeg har skrevet inn og forandret teksten som min kollega har skrevet og omvendt, dette gjelder enkelte linje og hele avsnitt

I tillegg har vi brukt tid utenom de avsatte datoene for arbeid med prosjekt oppgaven i 2018.

Farzad: Jeg har skrevet Introduksjon, før bekkeneksenterasjon, bekkeneksenterasjon, rekonstruksjon, tabell over studier som ble inkludert i vår narrative review i materiale og metode, resultater og diskusjonsdelen av oppgaven.

Flere av punktene har vi også samarbeidet om slik som før bekkeneksenterasjon, bekkeneksenterasjon, og diskutert de delene av oppgaven som vi har hatt ansvar for å skrive. Etter diskusjon så har det hendt at den andre har redigert og gitt sine kommentarer.

Vår veileder har bidratt gjennom hele perioden og diskutert og hjulpet oss på rett spor, hun har også bidratt med å finne nye artikler til oss.

Generelt vi har begge to hatt innputt i alle passasjene i oppgaven

Litteraturliste:

1. Canadian Cancer Society. Pelvic exenteration [Available from: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/pelvic-exenteration/?region=on>].
2. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer*. 1948;1(2):177-83.
3. WHO World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care [Available from: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>].
4. Bricker EM, Butcher HR, McAfee A. Results of pelvic exenteration. *AMA Arch Surg*. 1956;73(4):661-70.
5. Graves S, Seagle BL, Strohl AE, Shahabi S, Nieves-Neira W. Survival After Pelvic Exenteration for Cervical Cancer: A National Cancer Database Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(2):390-5.
6. Maggioni A, Roviglione G, Landoni F, Zanagnolo V, Peiretti M, Colombo N, et al. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecologic Oncology*. 2009;114(1):64-8.
7. Petruzzello A, Kondo W, Hatschback SB, Guerreiro JA, Filho FP, Vendrame C, et al. Surgical results of pelvic exenteration in the treatment of gynecologic cancer. *World J Surg Oncol*. 2014;12:279.
8. Brennhovd FB, Urolog, Radiumhospitalet, HF Ou, Oncolex. Radikal cystektomi med anleggelse av Brickerblære [Available from: <http://oncolex.no/PROSEDYRER-ONCOLEX/BEHANDLING/Kirurgi/Urotel-Cystektomi-med-brickerblaere?procedureSearchText=brickerblaere>].
9. Canadian Cancer Society. Urinary diversion [Available from: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/urinary-diversion/?region=on>].
10. DUNIA KESEHATAN. Colostomi 2014 [Available from: <http://perawatsuper23.blogspot.com/2014/10/colostomi.html>].
11. Cancer Research UK. Vaginal reconstruction 2018 [Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/vaginal-cancer/treatment/surgery/vaginal-reconstruction>].
12. Norsk kirurgisk forening. Rekonstruksjon av perineum 2016 [Available from: <http://kirurgen.no/fagstoff/plastikkirurgi/rekonstruksjon-av-perineum/>].
13. Larsen FSG, dr.med. Sigk, Radiumhospitalet, HF Ou, Oncolex. Bekkenveggreseksjon/ bekkeneksenterasjon ved kreft i tykk-/ endetarm [Available from: <http://oncolex.no/PROSEDYRER-ONCOLEX/BEHANDLING/Kirurgi/Tykk-og-endetarm-Bekkenveggreseksjon?lg=procedure>].
14. Gynkreftforeningen. Livmorhalskreft [Available from: <https://www.gynkreftforeningen.no/livmorhalskreft/>].
15. Kreft registret. Livmorhalskreft 2017 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/generelt/fakta-om-kreft/livmorhalskreft/>].
16. FHI Folkehelseinstituttet. Humant papillomavirus (HPV), genitale infeksjoner - veileder for helsepersonell 2010 [updated 30.06.2017. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/humant-papillomavirus-hpv-genitale/>].
17. FHI Folkehelseinstituttet. HPV vaksine (indikator 22) 2017 [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/ncd/vaksine/hpv/>].

-
18. Van de Putte G, Lie AK, Vach W, Baekelandt M, Kristensen GB. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2005;99(1):106-12.
 19. Helsedirektoratet. Gynekologisk kreft – handlingsprogram 2016 [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av gynekologisk kreft]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-gynekologisk-kreft>.
 20. Fagansvarlig, Kristensen GB, dr.med. G, Radiumhospitalet, HF Ou, Oncolex. Stadier ved livmorhalskreft 2017 [Available from: <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Livmorhals/Bakgrunn/Stadier>
 21. Kreflex. Overlevelse ved livmorhalskreft [Available from: <http://kreflex.no/Gyn-livmorhalskreft/BAKGRUNN/Prognose?CancerType=Livmorhals>.
 22. Helsebiblioteket. PICO 2016 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico>.
 23. Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2007;7:16.
 24. Katory M, McLean R, Paez E, Kucukmetin A, Naik R. Short- and long-term outcomes following pelvic exenteration for gynae-oncological and colorectal cancers: A 9 year consecutive single-centre cohort study. *Int J Surg*. 2017;43:38-45.
 25. Romeo A, Gonzalez MI, Jaunarena J, Zubieta ME, Favre G, Tejerizo JC. Pelvic exenteration for gynecologic malignancies: Postoperative complications and oncologic outcomes. *Actas Urol Esp*. 2018;42(2):121-5.
 26. Schmidt AM, Imesch P, Fink D, Egger H. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2012;125(3):604-9.
 27. Tanaka S, Nagase S, Kaiho-Sakuma M, Nagai T, Kurosawa H, Toyoshima M, et al. Clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced or recurrent uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2014;19(1):133-8.
 28. Yoo HJ, Lim MC, Seo SS, Kang S, Yoo CW, Kim JY, et al. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten-year experience at National Cancer Center in Korea. *J*. 2012;23(4):242-50.
 29. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Fagotti A, et al. Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(1):156-64.
 30. Forner DM, Lampe B. Exenteration as a primary treatment for locally advanced cervical cancer: long-term results and prognostic factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(2):148.e1-6.
 31. Westin SN, Rallapalli V, Fellman B, Urbauer DL, Pal N, Frumovitz MM, et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecologic Oncology*. 2014;134(3):546-51.
 32. Baiocchi G, Guimaraes GC, Rosa Oliveira RA, Kumagai LY, Faloppa CC, Aguiar S, et al. Prognostic factors in pelvic exenteration for gynecological malignancies. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(10):948-54.
 33. Fotopoulou C, Neumann U, Kraetschell R, Schefold JC, Weidemann H, Lichtenegger W, et al. Long-term clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced gynecological malignancies. *J Surg Oncol*. 2010;101(6):507-12.
 34. Benn T, Brooks RA, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, Mutch DG, et al. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: a single institution study over 20 years. *Gynecologic Oncology*. 2011;122(1):14-8.
-

-
35. Ferenschild FT, Vermaas M, Verhoef C, Ansink AC, Kirkels WJ, Eggermont AM, et al. Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies. *World J Surg.* 2009;33(7):1502-8.
 36. Sharma S, Odunsi K, Driscoll D, Lele S. Pelvic exenterations for gynecological malignancies: twenty-year experience at Roswell Park Cancer Institute. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(3):475-82.
 37. Teran-Porcayo MA, Zeichner-Gancz I, del-Castillo RA, Beltran-Ortega A, Solorza-Luna G. Pelvic exenteration for recurrent or persistent cervical cancer: experience of five years at the National Cancer Institute in Mexico. *Med Oncol.* 2006;23(2):219-23.
 38. Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts JA. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol.* 1989;74(6):934-43.
 39. Talledo OE. Pelvic exenteration--Medical College of Georgia experience. *Gynecologic Oncology.* 1985;22(2):181-8.
 40. Washington University in St.Louis School Of Medicine. Accordion Severity Grading of Postoperative Complications.

Standard Complication Reporting Tables. [Available from:

<https://www.accordionclassification.wustl.edu/PostopIntro2.aspx>.

41. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. 2014;1(8):734-43.
42. Dessole M, Petrillo M, Lucidi A, Naldini A, Rossi M, De Iaco P, et al. Quality of Life in Women After Pelvic Exenteration for Gynecological Malignancies: A Multicentric Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(2):267-73.
43. Young JM, Badgery-Parker T, Masya LM, King M, Koh C, Lynch AC, et al. Quality of life and other patient-reported outcomes following exenteration for pelvic malignancy. *Br J Surg.* 2014;101(3):277-87.
44. Martinez A, Filleron T, Vitse L, Querleu D, Mery E, Balague G, et al. Laparoscopic pelvic exenteration for gynaecological malignancy: is there any advantage? *Gynecologic Oncology.* 120(3):374-9.
45. Ferron G, Querleu D, Martel P, Letourneur B, Soulie M. Laparoscopy-assisted vaginal pelvic exenteration. *Gynecologic Oncology.* 2006;100(3):551-5.
46. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. 2018;1(20):1895-904.