

Agnieszka Żółciak-Siwińska¹, Joanna Jońska-Gmyrek², Leszek Gmyrek³**Rokownicze znaczenie stanu ogólnego WHO u chorych na raka szyjki macicy****The prognostic value of the WHO status in cervical cancer patients****Прогностическое значение общего состояния ВОЗ у больных на рак шейки матки**¹ Zakład Brachyterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska² Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska³ Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny im. Świętej Rodziny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Agnieszka Żółciak-Siwińska, Zakład Brachyterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: +48 508 122 331, e-mail: agnieszka.zolciak@wp.pl

¹ Department of Brachytherapy, The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland² Department of Urooncology, The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland³ Department of Gynecological Oncology, The Holy Family Hospital, Warsaw, Poland

Correspondence: Agnieszka Żółciak-Siwińska, Department of Brachytherapy, The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Roentgen Street 5, 02-781 Warsaw, Poland, tel.: +48 508 122 331, e-mail: agnieszka.zolciak@wp.pl

Streszczenie

Wstęp/Cel: Stan ogólny, oceniany w skali WHO, u chorych na raka szyjki macicy przed rozpoczęciem leczenia jest czynnikiem często niedocenianym. Celem badania była ocena rokowniczej wartości stanu ogólnego chorych na raka szyjki macicy. **Metoda:** Przedmiotem retrospektywnej analizy była grupa 142 chorych na raka gruczołowego i 242 chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w stopniach zaawansowania I–IV według klasyfikacji FIGO. Chore były leczone w okresie pomiędzy styczniem 1989 a grudniem 1999 roku z zastosowaniem chirurgii i uzupełniającej radioterapii lub samodzielnej radioterapii. Przeprowadzono wielowariantową analizę Coxa, uwzględniając czynniki kliniczne i histopatologiczne. **Wyniki:** Średnia wieku pacjentek wyniosła 54 lata (25–85 lat), mediana okresu obserwacji – 52 miesiące (9–174 miesięcy). Niezależnie od innych czynników stan ogólny chorych oceniany w skali WHO (1–3 vs 0) wykazał statystycznie istotny wpływ na przeżycie całkowite [HR = 2,5 (1,4, 4,5), $p = 0,002$] i przeżycie wolne od nawrotu choroby [HR = 2,1 (1,2, 3,5), $p = 0,005$] u chorych na raka gruczołowego szyjki macicy. Nie wykazano wpływu stanu ogólnego na wyniki leczenia u chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. **Wnioski:** Wydaje się, iż stan ogólny chorych na raka szyjki macicy, oceniany w skali WHO, jest ważnym czynnikiem rokowniczym, który może być pomocny w kwalifikowaniu chorych do odpowiedniej metody leczenia.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, stan ogólny, wyniki leczenia**Abstract**

Background/Aims: The pretreatment World Health Organization performance status in cervical cancer patients is very often underestimated. The aim of this study was to assess the World Health Organization performance status as a prognostic factor in patients with cervical cancer. **Methods:** A total of 142 cervical adenocarcinoma and 242 squamous cell cancer patients with FIGO stage I–IV were included in the retrospective analysis. All patients received surgical treatment and complementary radiotherapy or radiotherapy alone between January 1989 and December 1999. The multivariate Cox analysis, taking into account the clinical and histological factors, was performed. **Results:** The median age of patients was 54 years (range 25–85 years); the median follow-up time was 52 months (range 9–174 months). Regardless of other factors, the World Health Organization status (1–3 vs. 0) showed statistically significant association with the overall survival [HR= 2.5 (1.4, 4.5), $p = 0.002$] and the disease free survival [HR = 2.1 (1.2, 3.5), $p = 0.005$] in adenocarcinoma patients. No impact of the performance status on treatment outcomes was observed in patients with cervical squamous cell cancer. **Conclusion:** The World Health Organization performance status in cervical adenocarcinoma patients seems to be an important prognostic factor which may prove helpful in the qualification for an appropriate treatment.

Key words: cervical cancer, general condition, treatment outcomes

Содержание

Вступление/Цель: Общее состояние, оцениваемое в масштабе ВОЗ, у пациентов с раком шейки матки до начала лечения, часто недооценивалось. Целью исследования была оценка прогностического значения общего состояния больных на рак шейки матки. **Метод:** Предметом ретроспективного анализа была группа из 142 пациентов с аденокарциномой и 242 пациентов с плоскоклеточным раком шейки матки на I–IV ст адии по классификации Международной федерации гинекологии и акушерства. Пациенток лечили с января 1989 года по декабрь 1999 года с использованием хирургии и адьювантной радиотерапии либо одиночной радиотерапии. Провели многовариантный анализ Соха, учитывая клинические и гистопатологические факторы. **Результаты:** Средний возраст пациенток составил 54 года (25–85 лет), средний период наблюдения – 52 месяца (9–174 месяцев). Независимо от других факторов, общее состояние больных, оцениваемое по шкале ВОЗ (1–3 vs. 0) показало статистически существенное влияние на общую выживаемость [HR = 2,5 (1,4, 4,5), $p = 0,002$] и выживаемость без рецидивов [HR = 2,1 (1,2, 3,5), $p = 0,005$] у пациенток с аденокарциномой шейки матки. Не оказалось влияния общего состояния на результаты лечения у больных с плоскоклеточным раком шейки матки. **Выводы:** Предполагается, что общее состояние пациенток с раком шейки матки, оцениваемое в масштабах ВОЗ, является важным прогностическим фактором, который может быть полезным в зачислении пациенток к соответствующему методу лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, общее состояние, результаты лечения

WSTĘP

Według światowych statystyk rak szyjki macicy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów. W raku szyjki macicy czynnikami rokowniczymi są: utkanie histologiczne, wielkość i stopień zróżnicowania guza, stopień zaawansowania według klasyfikacji FIGO (Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników), stan węzłów chłonnych oraz stan ogólny pacjentki oceniany w skali WHO. W przeciwieństwie do nowotworów zlokalizowanych w innych miejscach⁽²⁾ do tej pory przeprowadzono niewiele badań⁽¹⁾ dotyczących korelacji pomiędzy stanem ogólnym a wynikami leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy. Celem badania była analiza stanu ogólnego ocenianego w skali WHO jako czynnika rokowniczego wpływającego na wyniki leczenia chorych z rakiem szyjki macicy.

MATERIAŁ I METODY

W okresie pomiędzy styczniem 1989 a grudniem 1999 roku w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie leczeniu poddano 142 pacjentki z rakiem gruczołowym (*cervical adenocarcinoma*, AC) oraz 242 pacjentki z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy (*cervical squamous cell cancer*, SCC). Wszystkie chore leczono z zastosowaniem chirurgii i uzupełniającej radioterapii lub samodzielnej radioterapii. Do analizy statystycznej włączono dane dotyczące 384 pacjentek. Nowotwór został potwierdzony histologicznie u wszystkich chorych. Ocenę wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu oparto na badaniu klinicznym oraz tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy. Oceniono również wyniki badań radiologicznych klatki piersiowej oraz parametry biochemiczne krwi. W przypadku pacjentek z podejrzeniem nacieku pęcherza moczowego lub odbytnicy wykonano również odpowiednio cystoskopię lub

INTRODUCTION

Cervical cancer (CC) is one of the most common cancers in the world statistics. Prognostic factors for CC include histological texture, tumor size and differentiation, the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, nodal status and the World Health Organization (WHO) performance status. The correlation between performance status and treatment outcomes in CC patients has been the subject of very few studies⁽¹⁾, in contrast to other cancer locations⁽²⁾. The aim of the study was to analyze the WHO performance status as a prognostic factor influencing treatment outcomes in cervical cancer patients.

MATERIAL AND METHODS

A total of 142 consecutive patients with cervical adenocarcinoma (AC) and 242 patients with cervical squamous cell cancer (SCC) were treated at The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center in Warsaw in the period between January 1989 and December 1999. All patients received surgical treatment and complementary radiotherapy or radiotherapy alone. A total of 384 patients were included in the statistical analysis. Cancer was confirmed histologically in all patients. The initial staging involved clinical examination as well as abdominal and pelvic computed tomography. Chest radiogram and blood chemistry were assessed. Cystoscopy or rectoscopy with biopsy confirmation was performed in patients presenting with suspected infiltration of the bladder or rectum.

Patients with risk factors in postsurgical histological protocol were treated with external beam radiation therapy (EBRT) combined with brachytherapy (BT) or BT alone using Ir-192 or Cs-137.

The 4-field or 2-field treatment technique was performed. The target in 2D EBRT treatment planning was defined

rektoskopię z potwierdzeniem występowania zmian na podstawie wyników biopsji.

Pacjentki z czynnikami ryzyka w protokole pooperacyjnego badania histologicznego leczono z zastosowaniem radioterapii z użyciem wiązek zewnętrznych (teleterapii – *external beam radiation therapy*, EBRT) w połączeniu z brachyterapią (BT) lub samej brachyterapii, z wykorzystaniem izotopów Ir-192 lub Cs-137.

Stosowano technikę cztero- lub dwupolową. W planowaniu dwuwymiarowym (2D) teleterapii obszar docelowy napromieniowania określono na podstawie kostnych punktów orientacyjnych i obliczono z zastosowaniem systemu Mevoplan, zgodnie z protokołem ICRU 50 (*The International Committee on Radiation Units and Measurements*) i napromieniano fotonami wysokiej energii wytwarzanymi w akceleratorze liniowym (X6, 9 Megaelectronvolts) lub izotopem Co60. EBRT stosowano w dobowych dawkach frakcyjnych wynoszących 1,8–2 Gy, do osiągnięcia dawek całkowitych wynoszących do 45–50 Gy. W przypadku większości pacjentek dawka wynosiła 46 Gy w 23 frakcjach po 2 Gy. Brachyterapię planowano w systemie 2D, zgodnie z Raportem ICRU nr 38. Pacjentki nieoperacyjne napromieniano BT HDR, przepisując cztery frakcje po 7,5 Gy, a przy użyciu LDR podawano dwie frakcje mniej więcej po 20 Gy na punkty A. U pacjentek po histerektomii napromieniano szczyt pochwy, podając 22,5 Gy/3 frakcje/5 mm od powierzchni aplikatora, stosując brachyterapię HDR. W tym czasie nie stosowano radiochemioterapii opartej na cisplatynie.

Badania kontrolne prowadzono w trzymiesięcznych odstępach w ciągu pierwszych dwóch lat oraz w sześciomiesięcznych odstępach w ciągu kolejnych 3 lat.

Przeprowadzono analizę wielowariantową Coxa w odniesieniu do przeżycia całkowitego (*overall survival*, OS) oraz przeżycia wolnego od nawrotu choroby (*disease-free survival*, DFS). W analizie uwzględniono stopień zaawansowania wg klasyfikacji FIGO, wiek pacjentki, średnicę guza ocenioną przed rozpoczęciem leczenia, typ histologiczny nowotworu, stan ogólny oceniany w skali WHO (WHO 1–3 vs 0) oraz stężenie hemoglobiny (Hb) przed rozpoczęciem leczenia. Za istotną statystycznie uznano wartość $p < 0,05$.

WYNIKI

Średni wiek pacjentek wynosił 54 lata (25–85 lat), a mediana okresu obserwacji – 52 miesiące (9–174 miesięcy). Zgodnie z klasyfikacją FIGO stopień I stwierdzono u 111 (29%) pacjentek, II – u 132 (34%), III – u 130 (34%), a IV – u 11 (3%) chorych. Średnie stężenie hemoglobiny wynosiło 12,1 mg/ml (4,1–16 mg/ml). U większości pacjentek (92%) stan ogólny w skali WHO oceniono na 0–1. U większości chorych (57%) średnica guza wynosiła ponad 3 cm. Odsetek dobrze i umiarkowanie zróżnicowanych cech histologicznych wyniósł 60%. Leczeniu operacyjnemu poddano 53% pacjentek z rakiem gruczołowym i 23% z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy. U 49,5% pacjentek

by bony landmarks and calculated with Mevoplan system, according to ICRU (The International Committee on Radiation Units and Measurements) 50 and irradiated with high megavoltage photons from a linear accelerator (X6, 9 Megaelectronvolts) or Co60. EBRT was administered in daily fractions of 1.8–2 Gy, with a total dose of up to 45–50 Gy to the elective area. The standard dose for most of the patients was 46 Gy in 23 daily fractions, 2 Gy per fraction. BT was planned in 2D, according to the ICRU Report No. 38. Four HDR fractions of 7.5 Gy and two LDR fractions about 20 Gy were prescribed to point-A for inoperable patients. In patients after hysterectomy BT was applied to the upper 1/3 of vagina, 22.5 Gy/5 mm from the applicator surface, in three HDR fractions. Radiochemotherapy with cisplatin was not applied during that period. Follow-up checks were performed every 3 months during the first 2 years, and every 6 months throughout the next 3 years.

The multivariate Cox analysis related to the overall survival (OS) and the disease free survival (DFS) was performed. The following elements were included in the analysis: FIGO stage, age, pretreatment tumor diameter, histological type of the tumor, WHO performance status (WHO 1–3 vs. 0), and pretreatment hemoglobin (Hb) level. P -values of <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

The median age of patients was 54 years (range 25–85 years) and the median follow-up time for the living patients was 52 months (range 9–174 months). FIGO stage I was found in 111 (29%) patients, stage II – in 132 (34%), stage III – in 130 (34%) and stage IV – in 11 (3%) patients. The mean Hb level was 12.1 mg/mL (range 4.1–16 mg/mL). Most patients (92%) had WHO performance status of 0–1. Most (57%) patients had a tumor diameter over 3 cm. The percentage of well and moderately differentiated histological features was 60%. Surgery was performed in 53% of AC patients and 23% of SCC patients. The Wertheim–Meigs surgery was performed in 49.5%, simple hysterectomy – in 43.5% and adnexectomy or debulking – in 7.0% of patients. EBRT was performed in 340 (88.5%) patients, BT alone or combined with EBRT – in 257 (70%) patients.

In multivariate analysis, regardless of other clinical and histological factors, the WHO performance status (1–3 vs. 0) in AC patients showed statistically significant correlation with the OS ($p = 0.002$), the hazard ratio [HR (95% confidence interval, CI)] = 2.5 (1.4, 4.5)], and the DFS [$p = 0.005$, HR (95% CI) = 2.1 (1.2, 3.5)] (Figs. 1, 2). The WHO performance status (1–3 vs. 0) had no statistically significant effects on the OS ($p = 0.12$) or the DFS ($p = 0.35$) in SCC patients.

DISCUSSION

Performance status assessment is an attempt to quantify the patient's well-being and activities of daily life. The most

przeprowadzono operację Wertheima–Meigsa, 43,5% chorych poddano prostej histerektomii, a u 7,0% wykonano adneksotomię lub cytoredukcję. Teleterapię (EBRT) zastosowano u 340 (88,5%) pacjentek, natomiast brachyterapię (BT) samodzielną lub w skojarzeniu z teleterapią – u 257 (70%) chorych.

W analizie wielowariantowej dotyczącej chorych na raka gruczołowego szyjki macicy niezależnie od innych czynników klinicznych lub histologicznych wykazano statystycznie istotny związek pomiędzy stanem ogólnym chorych ocenianym w skali WHO (1–3 vs 0) a przeżyciem całkowitym ($p = 0,002$), współczynnikiem ryzyka [HR (95% przedział ufności, CI) = 2,5 (1,4, 4,5)] oraz przeżyciem wolnym od nawrotu choroby [$p = 0,005$, HR (95% CI) = 2,1 (1,2, 3,5)] (ryc. 1, 2). W przypadku pacjentek z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy nie wykazano statystycznie istotnego wpływu stanu ogólnego chorych ocenianego w skali WHO (1–3 vs 0) na przeżycie całkowite ($p = 0,12$) lub przeżycie wolne od nawrotu choroby ($p = 0,35$).

OMÓWIENIE

Ocena stanu ogólnego stanowi próbę ilościowego określenia samopoczucia pacjenta oraz wykonywanych przez niego codziennych czynności. Najpowszechniej stosowanymi narzędziami są skala Karnofsky'ego oraz skala Zubroda (WHO)⁽⁴⁾. Skala Karnofsky'ego ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – zgon. Rozpiętość skali Zubroda (WHO) wynosi od 0 do 5, gdzie 0 oznacza sprawność prawidłową, a 5 – zgon. Zaletą skali WHO w stosunku do skali Karnofsky'ego jest jej prostota – z tego względu skalę tę zastosowano w obecnym badaniu.

Skojarzenie radiochemioterapii i brachyterapii stanowi standardowe leczenie radykalne u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium zaawansowanym. Słabym punktem prezentowanego badania jest retrospektywny charakter analizy oraz brak jednoczesowego stosowania cisplatyny i napromieniowania EBRT w badanym okresie. Jednak analizowana grupa pacjentek była duża i wszystkie chore leczono według tego samego protokołu. Dane dotyczące chorych z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy pochodzą z krótszego okresu, co miało na celu uzyskanie liczby pacjentek zbliżonej do liczby chorych z rakiem gruczołowym szyjki macicy. Na podstawie analizy wielowariantowej według modelu Coxa stwierdzono, że stan ogólny oceniany wg skali WHO stanowi statystycznie istotny czynnik rokowniczy u pacjentek z rakiem gruczołowym szyjki macicy. W prezentowanym badaniu nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu stanu ogólnego ocenianego wg skali WHO na prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego lub przeżycia wolnego od nawrotu choroby.

Jednak na podstawie najnowszej analizy piśmiennictwa mającej na celu ocenę stanu ogólnego pacjenta jako czynnika rokowniczego potwierdzono znacznie większy wskaźnik 5-letniego przeżycia u pacjentek z rakiem

generally used scoring systems are the Karnofsky score⁽³⁾ and the Zubrod score (WHO)⁽⁴⁾. The Karnofsky score runs from 100 to 0, where 100 is “perfect” health and 0 is death. The WHO or Zubrod score runs from 0 to 5, with 0 meaning “perfect” health and 5 meaning death. The advantage of the WHO scale over the Karnofsky scale lies in its simplicity. Therefore, the scale was used in our study.

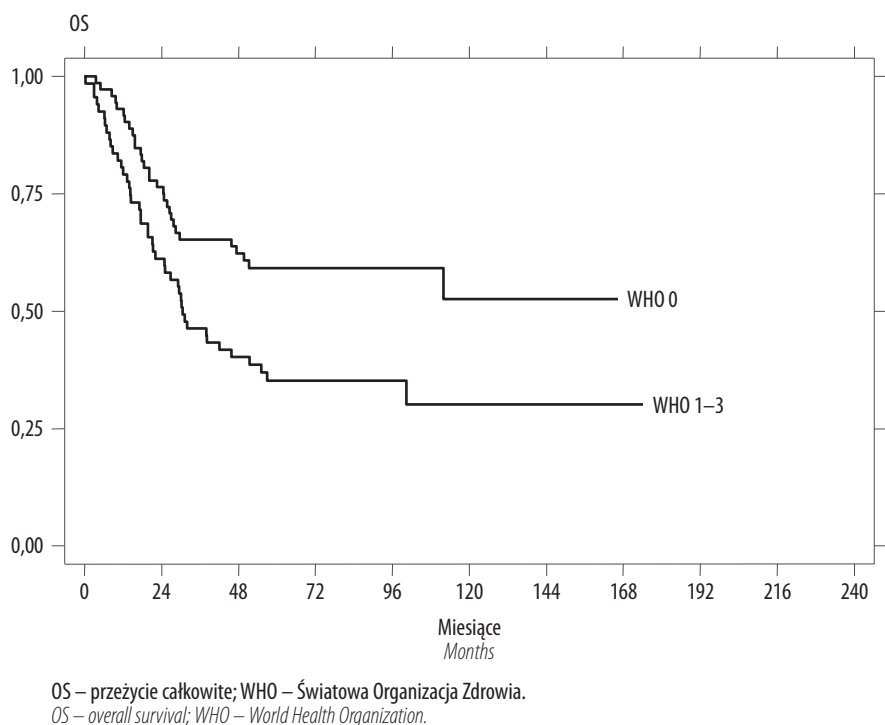
Radiochemotherapy combined with BT is the standard radical treatment for advanced stage cervical cancer. The weak point of our study was the retrospective character of the analysis and the lack of concurrent cisplatin-based chemotherapy with EBRT at that time. However, the study cohort was large and all patients were treated according to the same protocol. Data on SCC patients was derived from a shorter term in order to achieve a comparable number to AC patients. According to multivariate analysis, the WHO performance status was a statistically significant prognostic factor for AC cervical patients. We have detected no statistically significant effect of the WHO performance status on the probability of overall survival or disease-free survival in patients with cervical SCC.

However, recent analysis of literature assessing the performance status as a prognostic factor confirms a significantly higher 5-year overall survival rate in patients with SCC with good performance status⁽⁵⁾. The evaluation of WHO performance status in cervical cancer patients at diagnosis may indicate a more aggressive type of malignant disease. For locally advanced cervical cancer in elderly women, performance status, comorbidity index and tumor size were even stronger prognostic factors for OS than the FIGO stage⁽⁶⁾. Particular attention is paid to the performance status when deciding on curative treatment in patients with stage IV cancer. According to Zighelboim *et al.*, the use of radiotherapy and multidrug chemotherapy in patients with stage IVB CC and good performance status was well tolerated and resulted in higher survival rates than previously reported. The OS was 44% at 36 months and 22% at 5 years⁽⁷⁾. The assessment of performance status and quality of life in terminally ill patients is an important issue, which improves the quality of supportive care⁽⁸⁾.

In summary, performance status in AC patients is an important prognostic factor, which may prove useful in qualifying for an appropriate treatment.

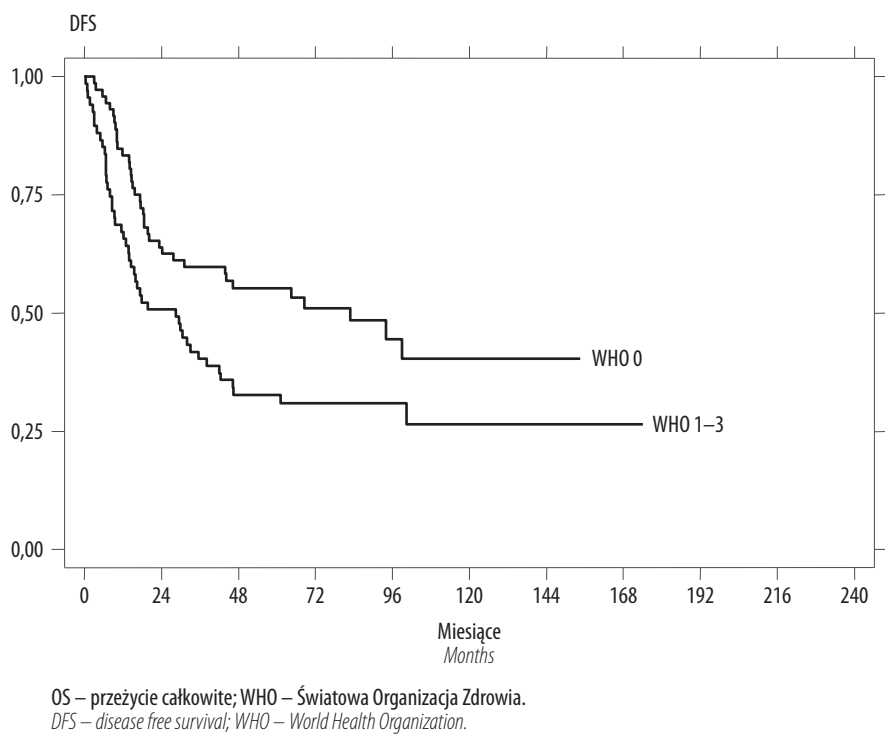
Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.



Ryc. 1. Zależność przeżycia całkowitego od stanu ogólnego pacjentek z rakiem gruczolowym szyjki macicy ocenianego w skali WHO, test logarytmiczny rang, $p = 0,002$

Fig. 1. The dependence of the OS on the WHO pretreatment status in cervical adenocarcinoma patients, log rank test, $p = 0.002$



Ryc. 2. Zależność przeżycia bez postępu choroby od stanu ogólnego pacjentek z rakiem gruczolowym szyjki macicy ocenianego w skali WHO, test logarytmiczny rang, $p = 0,005$

Fig. 2. The dependence of the DFS on the WHO pretreatment status in cervical adenocarcinoma patients, log rank test, $p = 0.005$

płaskonabłonkowym szyjki macicy wykazujących dobry stan ogólny⁽⁵⁾. Ocena stanu ogólnego wg skali WHO w ramach diagnostyki pacjentek z rakiem szyjki macicy może wskazywać na bardziej agresywny rodzaj raka. W przypadku miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy u kobiet w podeszłym wieku stan ogólny pacjentki, wskaźnik chorób współistniejących oraz wielkość guza stanowiły jeszcze silniejsze czynniki rokownicze przeżycia całkowitego niż stopień zaawansowania raka wg klasyfikacji FIGO⁽⁶⁾. Szczególną uwagę zwraca się na stan ogólny chorych podczas podejmowania decyzji dotyczącej leczenia pacjentek z rakiem w stadium IV. W badaniu Zigelboima i wsp. zastosowanie radioterapii i chemioterapii wielolekowej było dobrze tolerowane u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium IVB, które wykazywały dobry stan ogólny, i wiązało się z wyższym współczynnikiem przeżycia. Przeżycie ogólne wynosiło 44% po 36 miesiącach i 22% po 5 latach⁽⁷⁾. Ważną kwestią jest ocena stanu ogólnego i jakości życia śmiertelnie chorych pacjentek, gdyż podnosi ona jakość terapii wspomagających⁽⁸⁾. Podsumowując, stan ogólny chorych z rakiem gruczołowym szyjki macicy stanowi ważny czynnik rokowniczy, który może okazać się pomocny w kwalifikowaniu pacjentek do odpowiedniej metody leczenia.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

1. Lanciano RM, Won M, Coia LR *et al.*: Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 667–676.
2. Corrêa GT, Bandeira GA, Cavalcanti BG *et al.*: Analysis of ECOG performance status in head and neck squamous cell carcinoma patients: association with sociodemographical and clinical factors, and overall survival. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2679–2685.
3. Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (ed.): *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia University Press, New York 1949: 196.
4. Oken MM, Creech RH, Tormey DC *et al.*: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–655.
5. Ozsaran Z, Kamer S, Yalman D *et al.*: Treatment results and prognostic factors for cervical cancer patients treated by radiochemotherapy with weekly cisplatin. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28: 196–200.
6. Park JH, Kim YS, Ahn SD *et al.*: Concurrent chemoradiotherapy or radiotherapy alone for locally advanced cervical cancer in elderly women. *Tumori* 2010; 96: 959–965.
7. Zigelboim I, Taylor NP, Powell MA *et al.*: Outcomes in 24 selected patients with stage IVB cervical cancer and excellent performance status treated with radiotherapy and chemotherapy. *Radiat Med* 2006; 24: 625–630.
8. Spoozak L, Seow H, Liu Y *et al.*: Performance status and symptom scores of women with gynecologic cancer at the end of life. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 971–978.