

W pracy przedstawiono wybrane wyniki radiochemioterapii chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, prezentowane w piśmiennictwie od czasu alertu *National Cancer Institute* ogłoszonego w lutym 1999 r., w którym rekomendowano tę metodę leczenia. Wykazano, że różny skład populacyjny i kliniczny prezentowanych grup chorych, mniej lub więcej odmienne metody napromieniania i leczenia systemowego, wreszcie różne kryteria skuteczności tego leczenia sprawiają, że wyniki radiochemioterapii różnią się znacznie między poszczególnymi ośrodkami. Przedstawiono również porównanie wczesnej i późnej toksyczności samodzielnej radioterapii i radiochemioterapii tej grupy chorych.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, radiochemioterapia, wyniki, powikłania.

Wyniki i powikłania równoczesnej radiochemioterapii chorych na raka szyjki macicy

Results and toxicity of chemoradiotherapy in patients with cervical carcinoma

Jerzy Jakubowicz¹, Marian Reinfuss², Paweł Blecharz³, Piotr Skotnicki⁴, Wiktor Szatkowski³, Halina Krzystek-Matecka¹

¹Klinika Nowotworów Jamy Brzuszej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

²Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

³Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

⁴Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Obecnie powszechnie przyjętym standardem w leczeniu chorych na raka szyjki macicy o zaawansowaniu IB–IVA jest kojarzenie napromieniania z równoczesnym leczeniem systemowym, opartym na cisplatynie (radiochemioterapia). Zastosowanie tej metody terapii pozwoliło na zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu raka szyjki macicy o 30–50%, w porównaniu z samodzielną stosowaną radioterapią [1–18].

Wyniki radiochemioterapii

Wybrane wyniki radiochemioterapii chorych na raka szyjki macicy, prezentowane w piśmiennictwie od czasu alertu *National Cancer Institute* (NCI), ogłoszonego w lutym 1999 r. i rekomendującego tę metodę leczenia przedstawiono w tab. 1. [19–38].

Podsumowując dane z piśmiennictwa, stwierdzić należy, że 5-letnie przeżycia po radiochemioterapii wahają się w grupie chorych na raka szyjki macicy: w stopniu zaawansowania IIB – 70–80%, III – 50–60% i IVA – 15–25%. Jednak różny skład populacyjny i kliniczny prezentowanych grup chorych, odmienne wskazania do leczenia skojarzonego, mniej lub więcej odmienne metody napromieniania i leczenia systemowego, wreszcie różne kryteria skuteczności tego leczenia sprawiają, że wyniki radiochemioterapii różnią się niekiedy dość znacznie między poszczególnymi ośrodkami [1–8, 13, 15, 20–35].

Toksyczność radiochemioterapii

Przeważa opinia, że odsetek wczesnych i późnych powikłań jest większy w grupie chorych poddanych radiochemioterapii w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie napromienianiem [3–5, 7, 10, 14, 15, 31, 39].

Kirwan i wsp. opublikowali w 2003 r. analizę wczesnej i późnej toksyczności radiochemioterapii w oparciu o ocenę 19 kontrolowanych badań klinicznych obejmujących grupę 4580 chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy; dane dotyczące toksyczności uzyskano w grupie 1776 chorych [39]. W analizowanych badaniach najczęściej stosowanym systemem oceny powikłań radioterapii był system RTOG/ARMS (Radiation The-

The paper presents a literature review, regarding the chemoradiotherapy outcomes in patients with locally advanced cervical cancer, since the report of the National Cancer Institute in 1999, when this treatment option was first recommended.

The authors demonstrated that the alterations in methods of irradiation and chemotherapy and disparities in population and clinical features among groups make the evaluation of treatment outcomes non-comparable. Moreover, differences in therapy results are caused by various treatment methods among centres.

Also, the comparison of early and late toxicity between chemoradiotherapy and radiotherapy alone in this group of patients is presented in the paper.

Key words: cervical carcinoma, chemoradiotherapy, results, toxicity.

rapy Oncology Group/Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria – 1987), a powikłań chemioterapii system NCI/CTC (*National Cancer Instytut/Common Toxicity Criteria – 1988*) oparty na skali WHO (*World Health Organization*) [40, 41].

Na potrzeby opracowania przyjęto 6-stopniową skalę ciężkości powikłań – 0 – brak powikłań, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie, 4 – grożące kalectwem lub zagrażające życiu, 5 – śmiertelne. Jeśli chodzi o powikłania ostre to wszystkie powikłania I i II stopnia były częstsze w grupie chorych poddanych radiochemioterapii, choć różnice częstości powikłań moczowo-płciowych, żołądkowo-jelitowych i skórnych były bardzo małe. Powikłania III i IV stopnia były znacząco częstsze przy stosowaniu radiochemioterapii; w szczególności dotyczyło to poziomu białych ciałek i płytek krwi. Odsetek ostrych powikłań żołądkowo-jelitowych III i IV stopnia był 2-krotnie wyższy w grupie chorych poddanych radiochemioterapii (80 vs 4,2%). Pozostałe rodzaje powikłań III i IV stopnia (moczowo-płciowe, neurologiczne i skórne) stwierdzono z podobną częstością w obu porównywanych grupach chorych.

W opracowaniu Kirwana i wsp. zaprezentowano również późne powikłania po radiochemioterapii i samodzielnej radioterapii, w ośmiu kontrolowanych badaniach klinicznych. W siedmiu z nich nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w częstości późnych powikłań [39]. Jedynie w badaniu Tsenga i wsp. różnice były wyraźne, choć statystycznie nieznamienne; późne powikłania (przewlekłe zapalenie jelita grubego, przewlekłe zapalenie pęcherza, zwężenie jelita, przetoka jelitowa) stwierdzono u 23% chorych po radiochemioterapii i 10% wyłącznie napromieniowanych [31].

W badaniu Whitneya i wsp. późne powikłania stwierdzono u 16,2% chorych po radiochemioterapii i u 16,5% po samodzielnej radioterapii [1].

W kontrolowanym badaniu klinicznym Čikarica i wsp. również nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w częstości późnych powikłań, pomiędzy chorymi poddanymi radiochemioterapii i samodzielnej radioterapii; procent tych powikłań wynosił odpowiednio G1 – 20% vs 23%, G2 – 30% vs 29%, G3+G4 – 22% vs 14% [30].

Wielu autorów zwraca uwagę na trudności w pełnej realizacji radiochemioterapii z powodu wystąpienia objawów ubocznych, głównie hematologicznych (leukopenii, neutropenii, trombocytopenii) [3, 10, 33, 39, 42–45]. Z drugiej strony wiele doniesień wskazuje na to, że radiochemioterapia, szczególnie z zastosowaniem cisplatyny w dawce 40 mg/m² raz w tygodniu, jest w sumie dobrze tolerowana, a odległe powikłania nie są większe niż przy samodzielnej radioterapii [15, 22, 24, 28–30, 39, 44, 46].

Istnieje jednak nadal wiele wątpliwości. Dotyczą one problemu toksyczności radiochemioterapii z zastosowaniem innych sposobów dawkowania cisplatyny, kojarzenia cisplatyny z innymi lekami, wreszcie kojarzenia chemioterapii z odmiennymi, niestandardowymi metodami napromieniania [20, 25, 29, 33, 34, 47–50].

Tabela 1. Wybrane wyniki chemioterapii chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy
Table 1. Selected radiochemotherapy outcomes in patients with locally advanced cervical cancer

Lp.	Autorzy i rok publikacji	Liczba leczonych chorych	Zaawansowanie procesu nowotworowego (FIGO)	Zastosowana chemioterapia	Przeżycia całkowite	Przeżycia bezobjawowe
1.	Whitney i wsp. 1999	177	IIB–IVA	cisplatyna + 5-FU	62% – 5-letnie	57% – 5-letnie
2.	Rose i wsp. 1999	176	IIB–IVA	cisplatyna	65% – 3-letnie	–
3.	Morris i wsp. 1999	193	IIB–IVA IB–IIA, jeśli guz ≥5 cm i/lub N+	cisplatyna + 5-FU	73% – 5-letnie	67% – 5-letnie
4.	Keys i wsp. 1999	183	IB guz ≥4 cm	cisplatyna	83% – 3-letnie	79% – 3-letnie
5.	Peters i wsp. 1999	127	IA2–IIA, po leczeniu chirurgicznym: pN1/pT2b/ margines operacyjny (+)	cisplatyna + 5-FU	81% – 4-letnie	–
6.	Wong i wsp. 1999	110	I, IIA, IIB, guz >4 cm IIIB	epirubicyna	82% – 8-letnie	80% – 8-letnie
7.	Nguyen i wsp. 2002	92	IB, guz >4 cm i/lub N+ IIA–IVA	cisplatyna + 5-FU (51 chorych) cisplatyna + 5-FU mitomycyna (41 chorych)	52% – 5-letnie	47% – 5-letnie
8.	Pearcey i wsp. 2002	127	I–IIA, guz ≥5 cm i/lub N+ IIB–IVA	cisplatyna	60% – 8-letnie	–
9.	Berclaz i wsp. 2002	22	IIB–IVA	cisplatyna + 5-FU mitomycyna C	45% – 12-letnie	–
10.	Hansgen i wsp. 2002	34	IB, IIB, –N+, G3	cisplatyna	–	88% – 3-letnie
11.	Singh i wsp. 2003	43	IIB–IIIB	cisplatyna	–	67% – 3-letnie
12.	Lorvidhaya i wsp. 2003	233	IIB–IVA	mitomycyna + 5-FU	–	64,5% – 5-letnie
13.	Roszak 2004	130	IIIB	cisplatyna	70% – 5-letnie	–
14.	Eifel i wsp. 2004	194	IB–IVA	cisplatyna + 5-FU	67% – 8-letnie	64% – 8-letnie
15.	Park i wsp. 2004	349	IIB, guz ≥4 cm, N+	cisplatyna	77%	–
16.	Lavey i wsp. 2004	53	IIB–IVA	cisplatyna	51% – 2-letnie	43% – 2-letnie
17.	Dubay i wsp. 2004	21	IIB–IVA	karboplatyna	71% – 2-letnie	–
18.	Petera i wsp. 2005	19	IIB–IVA	cisplatyna + paklitaksel	74% – 3-letnie	66% – 3-letnie
19.	Zarba i wsp. 2005	142	IB–IVA	cisplatyna + ifosamid +/- bleomycyna – 27 chorych cisplatyna – 94 chorych cisplatyna + gemcytabina – 21 chorych	83% – 2-letnie	59% – 2-letnie
20.	Khalil i wsp. 2005	33	IB2–IVA	cisplatyna – 16 chorych paklitaksel – 17 chorych	34% – 3-letnie 53,6% – 3-letnie	– –
21.	Maneo i wsp. 2005	20	IIIB	cisplatyna	–	45% – 5-letnie
22.	Ryu i wsp. 2005	30	IA2–IIA po chirurgii N+, margines operacyjny (+)	cisplatyna + 5-FU	96,7% – 5-letnie	–
23.	Cikarić i wsp. 2005	90	IIB–IVA	cisplatyna	76% – 3-letnie	–
24.	King i wsp. 2006	79	IB–IVA	cisplatyna	87% – 3-letnie	75% – 3-letnie
25.	Shakespeare i wsp. 2006	21	IB–IVA	cisplatyna	79,1% – 3-letnie	64,8% – 3-letnie
26.	Torres i wsp. 2008	76 115 111	IB–IVA	cisplatyna + 5-FU (trial RTOG) cisplatyna + 5-FU – leczenie rutynowe cisplatyna	– – –	79% 75% 58%
27.	Liu i wsp. 2008	75	IB–IIA	cisplatyna	90% – 5-letnie	83% – 5-letnie
28.	Kim i wsp. 2008	79 79	IIB–IVA	cisplatyna + 5-FU cisplatyna	70% – 4-letnie 67% – 4-letnie	67% – 4-letnie 66% – 4-letnie

Piśmiennictwo

- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao SY. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-48.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer: a randomized Radiation Therapy Oncology Group clinical trial. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.
- Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13.
- Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, Ng TY, Choy DT. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2055-60.
- Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966-72.
- Maneo A, Colombo A, Landoni F, Colombo A, Villa A, Mangioni C. Treatment of stage IIIB cervical carcinoma. A comparison between radiotherapy, concurrent chemo-radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy. *Minerva Ginecol* 2005; 57: 141-52.
- Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003; 361: 2217-25.
- Urbański K, Klimek M, Bieda T, Piwowarczyk S, Urbański J. Leczenie skojarzone chorych na raka szyjki macicy. *Współcz Onkol* 2006; 10: 280-4.
- Urbański K, Kornafel J. Ginekologia onkologiczna. Rak szyjki macicy. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Onkol Prakt Klin* 2007; 3 Supl. C: 226-234.
- Haie-Meder C, Fervers B, Fondrinier E, Haugh M, Lhomme C, Guastalla JP. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers: evidence update bulletin 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 1100-8.
- Rozzak A. Badania nad skutecznością radiochemioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2004; 9 (suppl. 1): s131-s200.
- Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Fung Kee Fung, Johnston M, and members of the Gynecology Cancer Disease Site Group. Primary treatment for locally advanced cervical cancer concurrent platinum-based chemotherapy and radiation practice guideline report 4-5 Program in evidence – based case. *A Cancer Care Ontario program* 2004; 1-27.
- Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22: 872-80.
- Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, Fung MF, Browman G; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gynecology Disease Site Group. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer – a meta-analysis. *Clin Radiol (R Coll Radiol)* 2002; 14: 203-12.
- Serkies K, Jassem J. Chemotherapy in the primary treatment of cervical carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 54: 197-208.
- Chi DS, Perez CA, Lanciano RM, Kawanagh J. Cervical cancer. In: *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach: Medical, Surgical and Radiation Oncology*. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (eds.). FA Davis Company, New York 2005-2006; 445-75.
- National Cancer Institutes Clinical Announcement: Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer. Bethesda, MD, National Cancer Institute 1999.
- Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanasarat Y, Tangkaratt S, Visetsiri E. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1226-32.
- Khalil A, Shamseddine A, Geara F, Charafeddine M, Seoud M. Concurrent chemo-radiotherapy for locally advanced cervical cancer: A prospective randomized trial comparing cis-platinum vs paclitaxel. *ASCO* 2005, abstract No 5163.
- Nguyen D, de la Rochefordiere A, Chauveinc L, Cosset JM, Clough KB, Beuzeboc P, Mouret-Fourme E, Guyonnet M. Chemioradiothérapie dans les cancers du col utérin localement évolués. Etudes rétrospective de 92 patients traitées à Institut Curie de 1986 à 1998. *Cancer/Radiother* 2002; 6: 201-8.
- Ryu HS, Chun M, Chang KH, Chang HJ, Lee JP. Postoperative adjuvant concurrent chemoradiotherapy improves survival rates for high-risk, early stage cervical patients. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 490-5.
- Zarba J, Gonzalez P, Peduzzi R, et al. Outcomes of concurrent chemo-radiotherapy (CCRT) in locally advanced cervical cancer (LACC). Results of a retrospective analysis of a single institution. *ASCO* 2005; abstract N. 5165.
- Berclaz G, Gerber E, Beer K, Aebi S, Greiner R, Dreher E, Buser K. Long-term follow-up of concurrent radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer: 12-year survival after radiochemotherapy. *Int J Oncol* 2002; 20: 1313-8.
- Park TK, Kwon JY, Kim SW, Kim SH, Kim SN, Kim GE. Patterns of treatment failure following radiotherapy with combination chemotherapy for patients with high-risk stage IIB cervical carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 120-4.
- Lavey RS, Lin PY, Greer BE, et al. Recombinant human erythropoietin as an adjuvant to radiation therapy and cisplatin for stage IIB-IVA carcinoma of the cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 145-51.
- King M, McConkey C, Latief TN, Hartley A, Fernando I. Improved survival after concurrent weekly cisplatin and radiotherapy for cervical carcinoma with assessment of acute and late side-effects. *Clin Radiol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 38-45.
- Shakespeare TP, Lim KHC, Lee KM, Back MF, Mukherjee R, Lu JD. Phase II study of the American Brachytherapy Society guidelines for the use of high-dose rate brachytherapy in the treatment of cervical carcinoma: is 45–50.4 Gy radiochemotherapy plus 31.8 Gy in six fractions high-dose rate brachytherapy tolerable? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 277-82.
- Čikarić S, Petrić-Stupar S, Marjanov I, Rudan L, Čolaković S, Tomašević A, Raković B. Radiotherapy vs. radiotherapy + chemotherapy of advanced cervical cancer (II-IVA): regression of tumor, early and late sequelae, relapses of disease and 3-year survival (the third phase). *Arch Oncol* 2005; 13 (suppl. 1): 34.
- Tseng CJ, Chang CT, Lai CH, Soong YK, Hong JH, Tang SG, Hsueh S. A randomized trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 52-8.
- Singh TT, Singh IY, Sharma DT, Singh NR. Role of chemoradiation in advanced cervical cancer. *Indian J Cancer* 2003; 40: 101-7.
- Dubay RA, Rose PG, O'Malley DM, Shalodi AD, Ludin A, Selim MA. Evaluation of concurrent and adjuvant carboplatin with radiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 121-4.
- Petera J, Odrázka K, Frgala T, Spacek J. External beam radiotherapy and high-dose brachytherapy combined with cisplatin and paclitaxel in patients with advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 334-8.
- Hänsgen G, Kuhnt T, Pigorsch S, Strauss H, Dunst J. Adjuvant simultaneous radiochemotherapy after operated uterine cervix carcinoma in high risk situation. Results of a pilot study. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 71-7.
- Torres MA, Jhingran A, Thames HD, Levenback CF, Bodurka DC, Ramondetta LM, Eifel PJ. Comparison of treatment tolerance and outcomes in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy in a prospective randomized trial or with standard treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 118-25.

37. Liu MT, Hsu JC, Liu WS, et al. Prognostic factors affecting the outcome of early cervical cancer treated with radical hysterectomy and post-operative adjuvant therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008; 17: 174-81.
38. Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, Choi EK. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 195-200.
39. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systemic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003; 68: 217-26.
40. John MJ. Grading of chemoradiation toxicity. In: *Chemoradiation: an integrated approach to cancer treatment*. John MJ, Flam MS, Legha SS, Phillips TL (eds). Lea & Febiger, Philadelphia 1993; 601-6.
41. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatments. *Cancer* 1981; 47: 207-14.
42. Abu-Rustum NR, Lee S, Correa A, Massad LS. Compliance with and acute hematologic toxic effects of chemoradiation in indigent women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 88-91.
43. Higgins RV, Naumann WR, Hall JB, Haake M. Concurrent carboplatin with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervix cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 499-503.
44. Maduro JH, Pras E, Willems PH, de Vries EG. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 471-88.
45. Vrdoljak E, Hamm W. Current state-of-the art of concomitant chemoradiation in cervical carcinomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 475-9.
46. Tan LT, Russell S, Burgess L. Acute toxicity of chemo-radiotherapy for cervical cancer: the Addenbrooke's experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16: 255-60.
47. Rao GG, Rogers P, Drake RD, Nguyen P, Coleman RL. Phase I clinical trial of weekly paclitaxel, weekly carboplatin, and concurrent radiotherapy for primary cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 168-72.
48. Vrdoljak E, Prskalo T, Omrcen T, Situm K, Boraska T, Frleta Ilić N, Janković S, Hamm W. Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 824-9.
49. Kodama J, Takemoto M, Seki N, Nakamura K, Hongo A, Moriya S, Kanazawa S, Hiramatsu Y. Phase I study of chemoradiation with nedaplatin and ifosfamide in patients with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1312-16.
50. Ackermann S, Beckmann MW, Thiel F, Bogenrieder T. Topotecan in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1215-23.

Adres do korespondencji

dr med. **Jerzy Jakubowicz**
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
e-mail: z5jakubo@cyf-kr.edu.pl