Współczesna Onkologia (2006) vol. 10; 6 (280–284)

Leczenie skojarzone chorych na raka szyjki macicy

Combination of surgery, radiotherapy and chemotherapy in patients with cervical cancer

Krzysztof Urbański, Małgorzata Klimek, Tomasz Bieda, Sławomir Piwowarczyk, Jacek Urbański

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

Wstęp: Przedstawiono zalety i ograniczenia leczenia operacyjnego i napromienianiem jako samodzielnych, radykalnych metod leczenia chorych na raka szyjki macicy. Wyniki napromieniania i leczenia operacyjnego we wczesnych stadiach raka szyjki macicy są porównywalne, a wybór metody zależy od doświadczenia ośrodka onkologicznego, tradycji i możliwości aparaturowych. U młodych chorych na niezaawansowanego raka szyjki macicy leczenie chirurgiczne umożliwia pozostawienie jajników i zachowanie ich funkcji hormonalnej. Odsetek powikłań i stopień dysfunkcji seksualnych jest zbliżony. W zaawansowanym raku szyjki macicy radioterapia jest jedyną metodą radykalnego leczenia. Współistnienie guzów przydatków i mięśniaków macicy jest wskazaniem do ich wycięcia przed napromienianiem.

Leczenie napromienianiem w skojarzeniu z chirurgią: Uzupełniająca radioterapia sterylizuje mikroogniska raka w nieusuniętych węzłach chłonnych, tkankach przymacicz lub w marginesie operacyjnym pochwy, co zmniejsza częstość wznów lokoregionalnych, lecz nie wpływa na odległe przeżycia. Zwrócono uwagę na znaczenie pełnej informacji zawartej w opisie histopatologicznym materiału operacyjnego przy kwalifikacji chorych do napromieniania uzupełniającego. Omówiono kontrowersyjny aspekt pozostawienia i przemieszczenia jajników poza teren objęty uzupełniającym napromienianiem. Przedstawiono założenia skojarzonego leczenia operacyjnego z uzupełniającą radioterapią i równoczesnym leczeniem systemowym cisplatyną.

Radiochemioterapia raka szyjki macicy: Omówiono założenia teoretyczne radioterapii z równoczesną chemioterapią opartą na cisplatynie (radiochemioterapia), metoda ta jest obecnie standardem leczenia chorych niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy, a także jako leczenie uzupełniające w przypadku niekorzystnych czynników rokowniczych. Wiarygodne badania randomizowane wskazują na poprawę 3-letnich przeżyć o 10 do 18%, zwłaszcza u chorych na raka szyjki macicy we wczesnych stadiach zaawansowania, przy niezajętych węzłach okołoaortalnych. Radiochemioterapia daje wzrost powikłań hematologicznych i objawów ubocznych ze strony dolnego odcinka przewodu pokarmowego, wymaga dostępu do leczenia wspomagającego.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, radiochemioterapia, leczenie skojarzone.

Wstęp

Rak szyjki macicy jest klasycznym przykładem nowotworu, który jest leczony u przeważającej części chorych w sposób skojarzony, tzn. łączący różne metody terapii, jak chirurgię, radioterapię, chemioterapię czy hipertermię.

Radioterapia raka szyjki macicy jest również leczeniem skojarzonym, ponieważ polega na połączeniu brachyterapii, czyli leczenia wewnątrzjamowego z teleradioterapią, czyli napromienianiem od zewnątrz.

W pracy przedstawiono główne zasady leczenia chirurgicznego z napromienianiem oraz radiochemioterapii.

Radykalne leczenie chorych na raka szyjki macicy może być przeprowadzone za pomocą metod operacyjnych albo napromienianiem lub przez skojarzenie obu tych sposobów postępowania. Wybór metody leczenia zależy głównie od stopnia zaawansowania klinicznego określanego wg powszechnie przyjętej klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO) [1]. Radioterapia jako metoda leczenia radykalnego jest stosowana we wszystkich stopniach zaawansowania (poza najbardziej zaawansowanym stopniem IVB, kiedy istnieją odległe przerzuty i nawet miejscowe wyleczenie nie wpływa na przeżycia), natomiast radykalne leczenie chirurgiczne dotyczy chorych w stopniu 0, I oraz częściowo w stopniu IIA, a wyjątkowo w bardziej zaawansowanych stopniach.

Wyniki leczenia chirurgicznego i napromienianiem we wczesnych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy są podobne, a wybór sposobu leczenia zależy od doświadczenia ośrodka, tradycji i możliwości aparaturowych. Zaletą leczenia chirurgicznego jest możliwość pozostawienia jajników i zachowania ich funkcji hormonalnej u młodych kobiet oraz uniknięcie zwłóknień w obszarze pochwy, pęcherza, odbytnicy i tkanki łącznej miednicy mniejszej, które mogą wystąpić po radioterapii (ale również po leczeniu chirurgicznym). Odsetek powikłań urologicznych i dysfunkcji seksualnych jest podobny, a dla wielu chorych leczenie napromienianiem jest znacznie mniejszym stresem niż operacja. W zaawansowanych stopniach raka szyjki macicy, które w Polsce rozpoznaje się u ponad 50% kobiet, jedyną radykalną metodą leczenia jest radioterapia i w tych przypadkach podjęcie leczenia chirurgicznego dramatycznie pogarsza szansę wyleczenia, a nawet może być uważane za błąd w sztuce. Wskazaniem do pierwotnego chirurgicznego leczenia we wczesnych stopniach są współistniejące (lub w anamnezie) przewlekłe stany zapalne przydatków, guzy przydatków i mięśniaki macicy. W przypadkach zaawansowanych przy współistnieniu powyższych stanów należy wykonać wycięcie przydatków i usunięcie mięśniaków, jeżeli jest to technicznie możliwe. Błędem jest nieradykalne wycięcie macicy z pozostawieniem nacieku nowotworowego w przymaciczach, a tym bardziej nadszyjkowe usunięcie macicy. Takie postępowanie uniemożliwia skuteczne zastosowanie leczenia wewnątrzjamowego.

Introduction: The current state of cervical cancer treatment has been presented. At first surgery and irradiation as independent, radical methods of treatment are presented. Radiotherapy and surgery results in early cervical cancer stage are comparable, and depend on oncology center experience, tradition and resources. Surgical treatment in young women with non advanced cervical cancer allows to preserve ovarian functions. The side effects and degree of sexual dysfunction are similar. In an advanced stage of cervical cancer radiotherapy is the treatment of choice. The coincidence of ovarian tumor, myoma uteri indicates surgery procedure prior to radiotherapy.
Combination of surgery and irradiation: Postoperative irradiation eradicates micrometastasis in the lymph nodes left after surgery, parametrial tissues, and surgical margins, decreases locoregional treatment failure, but does not improve distant survival. The role of histopathology examination and ovary translocation in the decision of postoperative irradiation in young women was discussed. The aim and efficacy of combination of surgery and irradiation with concurrent cisplatin based chemotherapy were presented.
Radiochemotherapy in cervical cancer: Radiotherapy and concurrent cisplatin based chemotherapy is a new standard in radical and postoperative treatment in patients with unfavorable risk factors. Reliable randomized trials indicate 10 to 18% 3-year survival improvement in patients with early cervical cancer with not involved paraaortal lymph nodes. Radiochemotherapy increases hematological and lower digestive tract side effects and requires concurrent supportive treatment.

Key words: cervical cancer, radiochemotherapy, combination of treatment.

Do radioterapii kwalifikują się chore we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO, praktycznie niezależnie od wieku i często w średnim stanie ogólnym, z przeciwwskazaniami internistycznymi do leczenia operacyjnego. Natomiast przeciwwskazaniem do rozpoczęcia leczenia napromienianiem jest obecność stanów zapalnych przydatków, guzów przydatków i mięśniaków macicy oraz w rzadkich przypadkach współistnienie zaawansowanej ciąży z rakiem szyjki macicy. Ważnym elementem prognostycznym jest niedokrwistość. Chore z prawidłowym poziomem hemoglobiny mają lepsze rokowanie niż te, które wymagają transfuzji [2]. W ostatnich latach do arsenału leczenia wspomagającego wprowadzono erytropoetyny, glikoproteinowe hormony stymulujące różne etapy erytropoezy, prowadzące do zwiększenia produkcji erytrocytów przez szpik kostny. Erytropoetyna (EPO) powstaje przede wszystkim w korze nerek. Głównym wskazaniem do podawania EPO w onkologii jest anemia spowodowana chemioterapią pochodnymi platyny, jak w przypadku radiochemioterapii raka szyjki macicy. Istnieje jednak wiele wątpliwości, czy ten rodzaj leczenia ma wpływ na długość życia chorych na nowotwory [3, 4]. Korzystne wyniki radioterapii skłoniły klinicystów do kojarzenia tej metody z leczeniem operacyjnym w przekonaniu, że połączenie obu radykalnych metod poprawi odległe efekty leczenia. W toku wieloletnich doświadczeń opracowano zasady i protokoły takiego postępowania, w którym dominującym schematem jest operacja z następową, uzupełniającą radioterapią, rzadziej w pierwszym etapie brachyterapia, po której w czasie 4–6 tyg. przeprowadza się leczenie chirurgiczne.

Publikacje z ostatnich lat wykazują, że chemioterapia oparta na cisplatynie w skojarzeniu z jednoczesnym leczeniem napromienianiem (radiochemioterapia) może poprawić odległe bezobjawowe przeżycia [5]. Z danych *Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer* z 2001 r. [6] dotyczących metod leczenia raka szyjki macicy wynika, że na 100 kobiet 15 jest leczonych tylko operacyjnie, 60 – tylko napromienianiem i 25 – obiema metodami, a więc ok. 85% chorych ogółem na raka szyjki macicy jest leczona napromienianiem, a u ponad 60% chorych po operacji jest stosowana uzupełniająca radioterapia.

W Polsce na podstawie danych epidemiologicznych [7] można ocenić, że leczenia napromienianiem wymaga ponad 3000 chorych na raka szyjki macicy rocznie. Skład kliniczny chorych jest bardzo niekorzystny i przeważają przypadki w zaawansowanych, nieoperacyjnych stadiach choroby. Sytuacja ta uległa tylko niewielkiej poprawie w czasie ostatnich lat. Według szacunkowych danych w chwili podjęcia leczenia nadal ponad połowa chorych jest w stopniach IIB do IV wg klasyfikacji FIGO.

Leczenie napromienianiem w skojarzeniu z chirurgią

Przesłanką wyboru takiego modelu leczenia był fakt, że u ok. 15% chorych po radykalnych zabiegach chirurgicznych występowała wznowa nowotworu, zlokalizowana głównie w terenie miednicy mniejszej. Uzupełniająca radioterapia powinna wysterylizować mikroogniska raka w nieusuniętych regionalnych węzłach chłonnych, tkankach pozostawionych przymacicz lub obecnych w marginesie operacyjnym pochwy. Analiza wyników skojarzonego leczenia chirurgicznego z napromienianiem wykazała znacznie mniejszy odsetek wznów lokoregionalnych w miednicy mniejszej, ale nie wykazała poprawy w odsetkach 5-letnich przeżyć. Główną przyczyną niepowodzenia były przerzuty raka poza obszarem miednicy mniejszej. Ten sposób postępowania zwiększa jednak ryzyko powikłań wynikających z synergistycznego wpływu dwóch obciążających metod leczenia.

Obecnie prowadzone badania kliniczne mają na celu identyfikację niekorzystnych czynników rokowniczych u operowanych chorych, u których następowa radioterapia może wpłynąć na poprawę odległych wyników leczenia. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że mogą to być podgrupy chorych z takimi czynnikami ryzyka, jak wielkość guza pierwotnego, naciek raka w linii cięcia operacyjnego, zajęcie przestrzeni naczyniowych szyjki, głębokość naciekania, stopień zróżnicowania (*grading*), obecność komórek raka w przy-

maciczach, postać histologiczna (rak gruczołowy, anaplastyczny), naciekanie mięśnia macicy, młodszy wiek chorych, liczba i lokalizacja zajętych węzłów chłonnych. Również niektóre aspekty morfologiczne (przejście poza torebkę, wielkość) czy też pewne cechy biologiczne nowotworu, jak indeks DNA, ploidalność czy markery proliferacji, mogą wpływać na przeżycie chorych. Rozstrzygnięcie tych kwestii może nastąpić tylko na drodze prospektywnych randomizowanych badań odpowiednio liczebnych grup chorych.

W praktyce klinicznej prawie wszystkie chore po radykalnej histerektomii są kwalifikowane do uzupełniającej radioterapii. Wiąże się z tym określenie *overtreatment* – przeleczenie, które znaczy, że część chorych mimo braku wskazań jest napromieniana po operacji. Wynika to z dwóch powodów: 1) nieprawidłowej oceny zakresu *radykalności* operacji (opis zabiegu nie pokrywa się z jej rzeczywistym anatomicznym zakresem i opisem badania histopatologicznego), 2) oceny histopatologicznej materiału operacyjnego (np. liczba ocenianych węzłów chłonnych waha się od kilku do kilkudziesięciu, mimo identycznej techniki operacyjnej, nagminny brak oceny głębokości naciekania raka czy stopnia zróżnicowania).

Wskazania do zastosowania pooperacyjnej radioterapii są następujące:

- przerzuty do węzłów chłonnych,
- obecność komórek raka w linii cięcia operacyjnego (brak marginesu),
- komórki raka w przymaciczach,
- naciekanie trzonu macicy,
- przerzuty do jajników,
- zatory z komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych lub krwionośnych,
- rak gruczołowy, anaplastyczny lub inne rzadkie postacie (np. guzy PNET).

Inne elementy rozpoznania histopatologicznego, jak np. stopień zróżnicowania (grading >G1) czy głębokość naciekania podścieliska szyjki, są nadal przedmiotem badań klinicznych.

Błędem, który występuje coraz rzadziej, jest wykonanie prostej histerektomii u chorej z inwazyjnym rakiem szyjki. Są jednak sytuacje, gdy w badaniu histopatologicznym usuniętej macicy z powodów nieonkologicznych (mięśniaki, endometrioza) rozpoznaje się inwazyjnego raka. Wówczas pooperacyjne napromienianie jest postępowaniem z wyboru w większości przypadków.

Szczególnym i kontrowersyjnym problemem jest pozostawienie jajników z ich przemieszczeniem poza teren miednicy mniejszej u młodych kobiet leczonych operacyjnie z uzupełniającym napromienianiem [8]. Ten sposób postępowania ma na celu zachowanie czynności hormonalnej (czy nawet rozrodczej) gonad i uniknięcie kastracji wraz z całym towarzyszącym zespołem niepożądanych objawów. Jedni autorzy uważają to podejście za bezpieczne [9], inni podkreślają wzrost częstości powikłań [10, 11]. Należy również pamiętać, że rak szyjki macicy może, choć rzadko, dawać przerzuty do jajników makroskopowo niezmienionych. Mogą się w nich również rozwinąć inne nowotwory złośliwe. Bezwzględnie wskazane jest natomiast usunięcie jajników u kobiet z dziedziczną predyspozycją (w anamnezie) do raka jajnika. Przemieszczenia jajników dokonywano również w zaawansowanych przypadkach leczonych napromienianiem. Jajniki oznacza się specjalnymi klipsami, co umożliwia precyzyjne wyznaczenie terenu napromienianego podczas symulacji i pozostawienie gonad poza granicami pól napromienianych. Mimo tego nie zawsze można uniknąć kastracji z powodu niekorzystnych warunków anatomicznych i topograficznych.

Drugim sposobem skojarzonego leczenia jest zastosowanie w pierwszym etapie brachyterapii, a następnie wykonanie operacji wycięcia macicy z przydatkami i układem chłonnym miednicy. Uzasadnieniem takiego podejścia jest założenie, że przedoperacyjne napromienianie w dużym stopniu wysterylizuje guz nowotworowy szyjki i mikroogniska raka w najbliższym otoczeniu (lub nawet zupełnie), co zapewni *aseptykę* onkologiczną podczas operacji i zmniejszy ewentualne ryzyko mechanicznego przedostania się komórek raka do naczyń krwionośnych czy limfatycznych w czasie samego zabiegu. Jeśli w materiale operacyjnym stwierdza się przetrwałe komórki nowotworowe, to kolejnym etapem leczenia jest teleradioterapia (tzw. metoda *sandwich*) [12–16].

Wyniki ostatnich badań dotyczących skuteczności radiochemioterapii sugerują pośrednio, że uzupełnienie leczenia chirurgicznego i napromieniania leczeniem systemowym (chemioterapia) może poprawić odległe wyniki leczenia. Iwasaka i wsp. porównywali skuteczność pooperacyjnej chemioterapii opartej na cisplatynie z pooperacyjną radioterapią u chorych z wysokimi czynnikami ryzyka wznowy i stwierdzili podobny odsetek przeżyć 5-letnich w obu grupach. U chorych napromienianych po operacji wznowy występowały głównie poza miednicą (71 vs 38%), a u chorych leczonych chemicznie w odwrotnej proporcji (w obszarze miednicy w 85%, poza nią w 23%) [17]. Analiza przyczyn niepowodzeń wskazuje na celowość łączenia wszystkich trzech metod leczenia.

Radiochemioterapia raka szyjki macicy

Radioterapia przez prawie 100 lat była podstawową metodą leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy i wybranych chorych we wczesnych stopniach zaawansowania. Przez wiele lat uważano, że chemioterapia w leczeniu raka szyjki macicy ma bardzo ograniczoną rolę, a nowotwór ten był przykładem średniej lub wręcz niskiej chemiowrażliwości. Chemioterapia była stosowana głównie w leczeniu paliatywnym i po wyczerpaniu możliwości leczenia operacyjnego i napromienianiem. Używano całej gamy cytostatyków, jak 5-FU, cyklofosfamid, metotreksat, melfalan, ifosfamid, adriamycyna, mitomycyna-C, bleomycyna, hydroksymocznik, cisplatyna czy ostatnio taksany, gemcytabina, topotecan jako monochemioterapię lub w schematach zawierających kilka leków (opartych głównie na cisplatynie), jak BIC (bleomycyna + ifosfamid + karboplatyna) czy MC (metotreksat + cisplatyna). W ostatnich latach pojawiły się prace oceniające chemioterapię neoadjuwantową (poprzedzającą leczenie napromienianiem lub operacyjne) oraz chemioterapię uzupełniającą powyższe 2 metody radykalnego leczenia (chemioterapia adjuwantowa). Rzadziej przedmiotem rozważań było jednoczesne stosowanie napromieniania i cytostatyków. Wyniki tych badań, głównie nierandomizowanych, opartych na małych i niejednorodnych grupach, były często sprzeczne i nie pozwoliły na ustalenie wskazań do chemioterapii [18–23]. Najbardziej obiecujące okazało się równoczesne stosowanie napromieniania i chemioterapii opartej na cisplatynie. Pozytyw-

ne wyniki kojarzenia chemioterapii z następowym leczeniem operacyjnym (lub napromienianiem) odnotowali już w latach 90. XX w. autorzy włoscy, którzy stosowali schematy oparte na cisplatynie u chorych z guzami szyjki o średnicy powyżej 5 cm i uzyskali poprawę wyników 20–40%. Były to jednak stosunkowo małe grupy chorych, a badania nie były randomizowane [24].

W 1999 r. w USA opublikowano wyniki 5 randomizowanych badań III fazy dotyczących skojarzenia radioterapii i chemioterapii opartej na cisplatynie w grupie 1912 chorych na raka szyjki macicy w stopniach IB-IVA. Wykazały one spadek ryzyka zgonu o 30–50% oraz poprawę 3-letnich przeżyć o 10–18% [25–29].

Dzięki dużej liczbie chorych wyniki 5 przedstawionych badań jasno wykazują korzyść jednoczesnego stosowania (*concurrent, concomitant*) z radioterapią leczenia chemicznego opartego na cisplatynie u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. Ten korzystny efekt obserwowano również w grupie chorych z małym guzem szyjki, ale z przerzutami do węzłów chłonnych miednicy. Na podstawie tych wyników Narodowy Instytut Raka w USA zalecił jednoczesne stosowanie napromieniania i cisplatyny jako standard.

Mechanizm współdziałania cisplatyny z radioterapią ma polegać na zwiększeniu promieniowrażliwości hipoksycznych komórek raka, zwiększeniu liczby uszkodzeń subletalnych indukowanych przez napromienianie oraz na zahamowaniu napraw uszkodzeń potencjalnie letalnych. Korzystny efekt obserwowano, gdy cisplatyna była podawana zarówno przed napromienianiem, jak i po nim, co może mieć związek m.in. ze zwiększonym powstawaniem toksycznych produktów metabolizmu cisplatyny w obecności wolnych rodników indukowanych przez napromienianie [30, 31].

Nie wszystkie badania kontrolowane wykazały znamiennie korzystny wpływ na przeżycia. W raporcie Kanadyjskiego Narodowego Instytutu Raka [32] dotyczącym porównania napromieniania z cisplatyną podawaną raz w tygodniu z samodzielną radioterapią w grupie 253 chorych na raka szyjki macicy w stopniu IB-IVA nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciach chorych. W przeciwieństwie do 4 z 5 badań przedstawionych powyżej, w badaniu kanadyjskim nie stosowano chirurgicznej oceny węzłów chłonnych, oceniano je w badaniach obrazowych mających ograniczoną czułość w diagnostyce węzłów okołoaortalnych. Mogło to spowodować włączenie do badania chorych z nierozpoznanymi przerzutami do węzłów okołoaortalnych i wpłynąć na przeżycia. Drugim powodem gorszych wyników w badaniu kanadyjskim mógł być spadek poziomu hemoglobiny w trakcie leczenia, co odnotowano u znacznego odsetka chorych w eksperymentalnym ramieniu [33]. Według niektórych autorów [34, 35] niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym radiochemioterapii jest spadek poziomu hemoglobiny w trakcie leczenia. Szereg autorów [36–39] zwraca uwagę na możliwe trudności w realizacji radiochemioterapii z powodu ostrych objawów ubocznych (głównie hematologicznych). W 3. badaniu (protokół RTOG 9001) 24% chorych nie otrzymało zaplanowanej chemioterapii z powodu ostrych objawów ubocznych, głównie hematologicznych. Dlatego istotnym elementem radiochemioterapii jest szeroko pojęte leczenie wspomagające. W metaanalizie z 1999 r. [40] określono poziomy wiarygodności udokumentowanych korzyści radiochemioterapii na podstawie piśmiennictwa opublikowanego do tego roku: poprawę miejscowej kontroli guza na poziomie wiarygodności A oraz poprawę przeżyć całkowitych na poziomie B. O ile w stopniach zaawansowania IB, IIA, proksymalnym IIB i przy niezajętych węzłach okołoaortalnych korzyści ze stosowania radiochemioterapii nie budzą wątpliwości, o tyle w stopniach wyższych wymagają potwierdzenia. Metaanaliza z 2003 r. [41] omawiająca 19 opublikowanych i 2 niepublikowane badania kontrolowane (4580 chorych) wykazała poprawę przeżyć całkowitych o 12% i bezobjawowych o 16%. Wzrost wczesnych objawów ubocznych dotyczył głównie hematologii i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Dane o późnych następstwach radiochemioterapii były niewystarczające. Powyższą metaanalizę uaktualniono w 2005 r., podsumowano 24 randomizowane badania i wykazano poprawę przeżyć całkowitych i bezobjawowych o 10 i 13% odpowiednio [42]. Podobną poprawę przeżyć wykazał Vrdoljak i wsp. w metaanalizie z 2003 r. [43]. Einhorn [44] w podsumowaniu obejmującym 34 randomizowane badania i 7952 chore uznała za dostatecznie udokumentowaną poprawę przeżyć całkowitych i bezobjawowych u chorych na raka szyjki macicy do stopni zaawansowania IIB. Korzyści w grupie chorych bardziej zaawansowanych nie wydają się już tak oczywiste. Bardzo ważnym aspektem wprowadzania do praktyki klinicznej skojarzonego leczenia chemicznego z napromienianiem jest wzrost kosztów takiego postępowania. Wynika to z ceny samych chemioterapeutyków (i leków wspomagających), jak również z konieczności hospitalizacji chorych w trakcie chemioterapii (wraz z wykonywaniem poszerzonego zakresu badań laboratoryjnych).

Przedmiotem dalszych badań powinno być ustalenie optymalnego schematu chemioterapii, tzn. jedno- lub wielolekowego, dawek stosowanych w czasie jednego kursu, częstości podawania i całkowitego czasu stosowania leczenia chemicznego.

Piśmiennictwo

1. American Joint Committee on Cancer. TNM Committee of the International Union Against Cancer Handbook for staging of cancer. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1993.
2. Girinski T, Pejovic-Lenfant M, Bourhis J, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusion in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 37-42.
3. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. Wytyczne EORTC dotyczące stosowania białek erytropoetycznych u chorych na nowotwory złośliwe z niedokrwistością. European J of Cancer 2004; 40: 2201-16.
4. Wojtukiewicz MZ, Sawicki Z, Radziwon P. Erytropoetyna u chorych na nowotwory: gdzie jesteśmy i dokąd idziemy? Nowotwory Journal of Oncology 2005; 55: 235.
5. Monaghan J. Time to add chemotherapy to radiotherapy for cervical cancer. The Lancet 1999; 353: 1288-9.
6. Levenback C, Eifel PJ, Burke TW, et al. Hemorrhagic cystitis following radiotherapy for stage IB cancer of the cervix. Gynecol Oncol 1994; 55: 206-10.
7. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa, 2004.
8. Olejek A, Wala D, Chimiczewski P, et al. Hormonal activity of transposed ovaries in young women treated for cervical cancer. Gynecol Endocrinol 2001; 15: 5-13.

9. Olejek A, Rzempołuch J, Adamczyk S i wsp. Powikłania środ- i wczesne pooperacyjne u młodych kobiet z rakiem szyjki macicy leczonych operacyjnie z przemieszczeniem jajników (transpositio ovariorum). Gin Pol 1998; 69: 644.
10. Anderson B, LaPolla J, Turner D, Chapman G, Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer. Gynecol Oncol 1993; 49: 206-14.
11. Chambers SK, Chambers JT, Holm C, Peschel RE, Schwartz PE. Sequelae of lateral ovarian transposition in unirradiated cervical cancer patients. Gynecol Oncol 1990; 39: 155-9.
12. Kovalic JJ, Grigsby PW, Perez CA, Lockett MA. Cervical stump carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 933-8.
13. Marks G, Mohiudden M. The surgical management of the radiation-injured intestine. Surg Clin North Am 1983; 63: 81-96.
14. Michałowski A. Radiopathology of normal tissues: are clonogenic survival and cell konetics all that matter? XV th Berzelius symposium somatic and genetic effects of ionizing radiation. T. Stigbrand, Nyhrternas Tryckei, Umea; 1989.
15. Mundt AJ, Waggoner S, Herbst A, Rotmensch J. Preoperative intracavitary brachytherapy in early-stage cervical carcinoma. Am J Clin Oncol 1999; 22: 73-7.
16. Sundfor K, Trope CG, Kjorstad KE. Radical radiotherapy versus brachytherapy plus surgery in carcinoma of the cervix 2A and 2B-long-term results from a randomized study 1968-1980. Acta Oncol 1996; 35 (Suppl 8): 99-107.
17. Iwasaka T, Kamura T, Yokoyama M, Matsuo N, Nakano H, Sugimori H. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma: a comparison with effects of adjuvant radiotherapy. Obstet Gynecol 1998; 91: 977-81.
18. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, Herzog TJ, Andersen WA. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2000; 77: 446-9.
19. Burnett AF, Roman LD, Garcia AA, Muderspach LI, Brader KR, Morrow CP. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 2000; 76: 63-6.
20. Chaney AW, Eifel PJ, Logsdon MD, Morris M, Wharton JT. Mature results of a pilot study of pelvic radiotherapy with concurrent continuous infusion intra-arterial 5-FU for stage IIIB-IVA squamous cell carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 113-8.
21. Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: A multivariate analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 2: 205-10.
22. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, Roeske JC. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 1330-7.
23. Souhami L, Gil RA, Allan SE, Canary PC, Araujo CM, Pinto LH, Silveira TR. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 1991; 9: 970-7.
24. Sardi J, Sananes C, Giaroli A, Maya G, di Paola G. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. Gynecol Oncol 1990; 38: 486-93.
25. 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.
26. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999; 340: 1137-43.
27. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, 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 cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000; 18: 1606-13.
28. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, McGehee R. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 1999; 17: 2676-80.
29. 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.
30. Eifel PJ. Chemoradiation for carcinoma of the cervix: advances and opportunities. Radiat Res 2000; 154: 229-36.
31. Fu K. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. Cancer 1985; 55: 2123-30.
32. 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.
33. Loizzi V, Cormio G, Loverro G, Selvaggi L, Disaia PJ, Cappuccini F. Chemoradiation: A new approach for the treatment of cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2003; 13: 580-6.
34. Girinski T, Pejovic-Lenfant M, Bourhis J, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 37-42.
35. Obermair A, Cheuk R, Horwood K, et al. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma: preliminary results. Cancer 2001; 92: 903-8.
36. 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.
37. 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.
38. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, McGehee R. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 1999; 17: 2676-80.
39. Vrdoljak E, Hamm W. Current state-of-the-art of concomitant chemoradiation in cervical carcinomas. Eur J Gynaecol Oncol 2003; 24: 475-9.
40. Haie-Meder C, Fervers B, Chauvergne J, Fondrinier E, Lhomme C, Guastalla JP, Resbeut M. Standards, options and recommendations: concomitant radiochemotherapy for cancer of the cervix: a critical analysis of the literature and update of SOR. Bull Cancer 1999; 86: 829-41.
41. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. Radiother Oncol 2003; 68: 217-26.
42. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD002225.
43. Vrdoljak E, Hamm W. Current state-of-the-art of concomitant chemoradiation in cervical carcinomas. Eur J Gynaecol Oncol 2003; 24: 475-9.
44. Einhorn N, Trope C, Ridderheim M, Boman K, Sorbe B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in cervical cancer (cervix uteri). Acta Oncol 2003; 42: 546-56.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. Krzysztof Urbański
Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii
Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel. +48 12 423 10 46
faks +48 124 23 10 46
e-mail: z5urbans@cyf-kr.edu.pl