

# Przypadek skutecznego zastosowania plazmidowego wektora ekspresyjnego psFLT i chemio-radioterapii do leczenia zaawansowanego miejscowo raka sromu

*The case of using antiangiogenic agent – plasmide vector psFLT and radiochemotherapy in locally advanced vulvar cancer*

Grzegorz Panek<sup>1</sup>, Krzysztof Gawrychowski<sup>1</sup>, Mariusz Bidziński<sup>1</sup>, Ryszard Krynicki<sup>1</sup>, Maciej Małecki<sup>2</sup>

*W pracy przedstawiono przypadek skutecznego zastosowania preparatu antyangiogenne- go (plazmidowego wektora ekspresyjnego psFLT) z następową chemio-radioterapią i rady- kalnym wycięciem sromu u chorej na pierwotnie nieoperacyjnego inwazyjnego raka sromu. W wyniku zastosowanego leczenia antyangiogenne- go uzyskano poprawę miejscową, która umożliwiła zaplanowanie i przeprowadzenie chemio-radioterapii z zastosowaniem 5-Fluorouracilu i Mitomycyny C. Dawka promieniowania 3 000 cGy. W 6 tyg. po zakończe- niu napromieniania wykonano operację radykalnego wycięcia sromu i węzłów chłonnych pachwinowo-udowych. Badanie mikroskopowe materiału operacyjnego potwierdziło całko- wite zniszczenie nacieku nowotworowego w badanym preparacie.*

*Przedyskutowano współczesne koncepcje leczenia skojarzonego przypadków zaawanso- wanego miejscowo raka sromu. Zastosowanie preparatów antyangiogenne- go do leczenia za- awansowanych przypadków nowotworów jest nadal metodą eksperymentalną. Wyniki badań klinicznych, a także własne wcześnie doświadczenia wskazują na duży potencjał terapeutycz- ny tej metody zwłaszcza w kombinacji z chemio-radioterapią.*

*Słowa kluczowe: rak sromu, inhibitory angiogenezy, chemio-radioterapia*

*(Przegląd Menopauzalny 2005; 4: 17–21)*

- <sup>1</sup> Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie; kierownik Kliniki: doc. dr hab. med. Mariusz Bidziński  
<sup>2</sup> Zakład Biologii Komórki Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie; kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Przemysław Janik



## Wstęp

Rak sromu jest nowotworem rzadkim. Stanowi zaledwie ok. 2% narządów płciowych kobiecych [1]. Szczyt zachorowań przypada na 7. i 8. dekadę życia kobiet, choć w ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowań wśród kobiet młodszych, co może być spowodowane większym rozpowszechnieniem infekcji wirusowych, zwłaszcza wirusem HPV.

Podstawową metodą leczenia inwazyjnego raka sromu jest chirurgia. Opracowane w latach 40. radykalne, blokowe wycięcie sromu oraz regionalnych węzłów chłonnych, a także zmodyfikowana radykalna operacja dokonywana techniką trzech cięć potwierdziły wysoką skuteczność w przypadkach nowotworu we wczesnym stadium zaawansowania miejscowego (T1, T2), bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Osiągany w wyniku takiego postępowania odsetek 5-letnich przeżyć bezobjawowych przekracza 70% [1]. Wyniki leczenia przypadków zaawansowanych miejscowo w stopniu T3 i T4, a także z potwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych są znacznie gorsze. Zaledwie 20–40% chorych przeżywa 5 lat bez objawów nawrotu nowotworu [1].

Szczególnie złe rokowanie dotyczy chorych z guzem naciekającym narządy sąsiednie lub w przypadku masywnych, nieresekwalnych przerzutów do węzłów chłonnych pachwinowych. Wyniki zastosowania chirurgii egzenteracyjnej w powyższych przypadkach nie były zachęcające, głównie z powodu wysokiego odsetka wznów i niskiego poziomu akceptacji jakości życia chorych po operacjach wytrzewiających [2]. Stan ten spowodował wzrost zainteresowania radioterapią pierwotnie nieoperacyjnych przypadków raka sromu.

Doświadczenia kliniczne zebrane w latach 90. potwierdziły wysoką skuteczność chemio-radioterapii nowotworów, w tym raka szyjki macicy i raka sromu. Leczenie takie stosowano zarówno jako neoadjuwant, którego zadaniem było uzyskanie regresji nowotworu w stopniu pozwalającym na przeprowadzenie radykalnej operacji, jak również jako leczenie wyłączne [3]. Współczesne doniesienia dotyczące wyników chemio-radioterapii z zastosowaniem mitomycyny-c i 5-fluorouracylu potwierdzają wysoką skuteczność terapeutyczną takiego postępowania [4, 5]. Problemem klinicznym pozostaje toksyczność leczenia. U ok. 50–60% napromienianych obserwuje się odczyn wczesny o średnim i dużym stopniu nasilenia, a śmiertelność wynosiła od 1 do 3% [6]. Do najistotniejszych czynników wpływających na wystąpienie odczynu popromiennego zalicza się wielkość pola wlotowego i objętość napromienianych tkanek. W przypadku znacznego zaawansowania nowotworu, szerzącego się na skórę krocza, uda lub pośladka przeprowadzenie bezpiecznego napromieniania może być bardzo trudne, czy wręcz niemożliwe.

Jednym z nowatorskich sposobów postępowania w zaawansowanym miejscowo raku sromu pierwotnie niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego i ra-

dioterapii jest zastosowanie inhibitorów angiogenezy. Wczesne doświadczenia kliniczne z zastosowaniem inhibitorów angiogenezy do leczenia zarówno pierwotnych, jak i nawrotowych nowotworów w różnych lokalizacjach są obiecujące [7, 8].

W powyższej pracy opisano przypadek całkowitej remisji raka sromu po zastosowaniu plazmidowego wektora ekspresyjnego psFLT w skojarzeniu z chemio-radioterapią zaawansowanego miejscowo raka sromu.

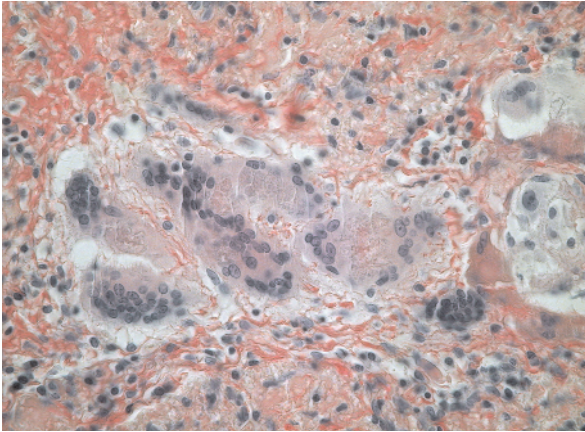
## Opis przypadku

Chora K.J., lat 65, w grudniu 2003 r. zauważyła niebolesną zaczerwienioną zmianę, zlokalizowaną pierwotnie na lewej wardze sromowej większej o średnicy ok. 1,5 cm. Chora nie zgłaszała się do lekarza aż do maja 2004 r., kiedy to zaniepokojona szybkim powiększaniem się guza sromu oraz bólem w tej okolicy udała się do rejonowego oddziału ginekologicznego. Podczas pobytu diagnostycznego wykonano biopsję guza sromu, RTG płuc, USG jamy brzusznej, morfologię i podstawowe testy biochemiczne funkcji wątroby i nerek. Badanie mikroskopowe wycinków z guza sromu potwierdziło rozpoznanie *Carcinoma planoepitheliale keratodes invasivum* G-2. Chora została przyjęta do Centrum Onkologii celem konsultacji i dalszego leczenia.

Podczas badania konsultacyjnego stwierdzono: stan ogólny chorej dobry, leczona z powodu nadciśnienia tętniczego ustabilizowanego. Dostarczone wyniki RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej oraz badań krwi – w normie. Badaniem ginekologicznym stwierdzono obecność egzofitycznego guza lewej wargi sromowej długości 10,5 i szerokości 5,5 cm. Górny biegun guza znajdował się ok. 4 mm od ujścia zewnętrznego cewki moczowej, dolny biegun dochodził do zwieracza zewnętrznego odbytu, a granica boczna przebiegała 3–4 cm na zewnątrz od wargi sromowej większej lewej, przechodząc na skórę krocza i fałdu pośladkowo-udowego. Śluzówka przedsionka pochwy wolna od nacieku. Macica i przydatki prawidłowe. W obu pachwinach stwierdzono obecność węzłów chłonnych o śr. 1–1,5 cm. Na podstawie wyników ustalono rozpoznanie *Ca vulvae* T3N2M0. W wyniku konsultacji zespołowej przypadek uznano za pierwotnie nieoperacyjny. Chorą zakwalifikowano do leczenia antyangiogenego (plazmidowy wektor ekspresyjny psFLT) z następową chemio-radioterapią, a w przypadku znacznej regresji nacieku również do leczenia operacyjnego.

Leczenie antyangiogenne polegało na cotygodniowym ostrzykiwaniu obrzeży guza preparatem konstrukt psFLT w dawce 30 mikrogramów. Po trzech kursach leczenia uzyskano częściową regresję nacieku. Leczenie antyangiogenne było dobrze tolerowane. Wymiary guza uległy pomniejszeniu o ok. 30%, co umożliwiło zaplanowanie i przeprowadzenie radio-chemioterapii. Fot. 1. i 2. przedstawiają guz sromu przed i po leczeniu antyangiogenym.





Ryc. 1. Komórki olbrzymie wielojądrowe z naciekami plazmatycznymi – razy 400

Leczenie to prowadzono techniką *split course*. Po napromienianiu o wymiarach 25x20 cm obejmowało guz pierwotny, węzły chłonne pachwinowo-udowe oraz węzły chłonne miednicy.

Dawka frakcyjna fotonów X 15MeV wynosiła 150 cGy. Dawka całkowita 3000 cGy. Jednocześnie podano 2 kursy chemioterapii wielolejkowej 5-Fu 1000 mg/m<sup>2</sup> we wlewie 24 godz., dni 1.–4., oraz Mitomycynę C 10 mg/m<sup>2</sup> IV bolus 1. i 21. dnia kursu.

W trakcie leczenia obserwowano dobrą tolerancję hematologiczną. W końcowej fazie napromieniania wystąpił ostry odczyn skórny o średnim nasileniu, który ustąpił po 5 tyg. od zakończenia leczenia. W tym czasie obserwowano i oceniano również stopień regresji guza sromu. Po 5 tyg. stwierdzono całkowitą remisję nacieku sromu. W miejscu nacieku utrzymywało się jedynie niewielkie stwardnienie i przebarwienie skóry. W obu pachwinach stwierdzono ruchome węzły chłonne o średnicy do 1 cm. W 6. tyg. po zakończeniu chemio-radioterapii u chorej wykonano operację radykalnego

wycięcia sromu wraz z węzłami chłonnymi pachwinowo-udowymi. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Wynik badania mikroskopowego usuniętego sromu potwierdził obecność pojedynczej grupy komórek raka, wykazujących cechy znacznego zwyrodnienia po leczeniu z dominacją mas keratycznych ze zwapnieniami, obfitymi naciekami zapalnymi z limfocytów, komórek plazmatycznych plazmatycznych, z obecnością komórek olbrzymich typu ciała obcego. Marginesy przecho- dzą przez tkanki niezmiennione. W zbadanych 13 węzłach chłonnych nie stwierdzono przerzutów raka.

Podczas 6-miesięcznej obserwacji po leczeniu u chorej nie stwierdzono cech klinicznych wznowy miejscowej lub przerzutów odległych.

## Dyskusja

Rak sromu jest relatywnie rzadkim nowotworem narządów kobiecych. Rocznie jest rozpoznawanych ok. 400 przypadków tego nowotworu [1].

Problemem klinicznym napotykanym w większości polskich ośrodków onkologicznych jest niekorzystny rozkład stopni zaawansowania nowotworu z dominacją rozległych guzów sromu – T3, T4 z nierzadkim naciekiem ujścia zewnętrznego cewki moczowej. O ile w przypadkach guzów w stopniu T1, T2 radykalne wycięcie sromu oraz węzłów chłonnych pachwinowo-udowych zapewnia ok. 70–80% przeżyć 5-letnich, to w przypadkach guzów zaawansowanych miejscowo odsetek ten spada do ok. 30–40%, a w przypadku stwierdzenia nieresekwalnych węzłów chłonnych pachwin nie obserwuje się trwałych wyleczeń [2]. W przeszłości jedynym sposobem poprawy niekorzystnych wyników leczenia zaawansowanego miejscowo raka sromu było wprowadzenie technik egzenteracyjnych [2]. Operacje tego typu wprawdzie poprawiły odsetek wyników wyleczeń miejscowych, to jednak z powodu wysokiej umieralności okołoperacyjnej, przewlekłej rekonwalescen-



Fot. 1. Naciek sromu przed podaniem plazmidowym wektorem psFLT



Fot. 2. Stan miejscowy po 3 kursach leczenia plazmidowym wektorem psFLT





cji oraz znacznego upośledzenia jakości życia nie uzyskały szerszej akceptacji [2, 3]. W ostatnich latach doświadczenia kliniczne z zastosowaniem chemio-radioterapii do leczenia nowotworów w wielu lokalizacjach, w tym w raku szyjki macicy i raku sromu potwierdziły wysoką skuteczność takiego postępowania zarówno jako leczenia neoadjuwantowego, jak i terapii wyłącznej [3, 5, 9]. Dzięki postępom w technice napromieniania, jak i doborowi chemioterapeutyków osiągnięto wysoki odsetek regresji nowotworu z akceptowalną toksycznością leczenia. Chemiowrażliwość raka sromu jest dobrze udokumentowana. W jednym z fundamentalnych doniesień na powyższy temat wykazano, że w przypadku przedoperacyjnej radioterapii w następnym wycięciu sromu w ok. 42–50% przypadków nie obserwowano przetrwałego nowotworu [5, 6]. Radio-chemioterapię raka sromu wprowadzono bazując na doświadczeniach klinicznych, z zastosowaniem powyższej metody do leczenia raka szyjki macicy i odbytu [4].

Randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność terapeutyczną wyłącznie radioterapii z radio-chemioterapią z zastosowaniem 5-fluorouracylu, cisplatyny i mitomycyny-C potwierdziły wyższy odsetek kontroli miejscowej w porównaniu z radioterapią. Lepsze wyniki chemio-radioterapii tłumaczy się zarówno efektem cytotoksycznym, jak i radiouczulającym użytkowaniem leków [4, 10]. Wysoką efektywność chemio-radioterapii w zaawansowanym – pierwotnie nieoperacyjnym raku sromu wykazano w wielośrodkowym badaniu GOG, opublikowanym w 1998 r. [6]. W analizowanej grupie 71 chorych obserwowano całkowitą regresję nowotworu w 46,5% przypadków, zaś badanie mikroskopowe materiału operacyjnego potwierdziło obecność rezydualnego nacieku w 53,5% przypadków [6]. Dzięki zastosowaniu neoadjuwantowego leczenia tylko w 2,8% przypadków nie uzyskano operacyjności guza.

Wyniki ostatnio publikowanego opracowania, oceniającego wyniki chemio-radioterapii z zastosowaniem 5-fluorouracylu, cisplatyny i mitomycyny-C również potwierdziły wysoką skuteczność tej metody. Odsetek całkowitych remisji w analizowanej grupie 17 chorych wyniósł 85,7% [9]. W ocenie skuteczności chemio-radioterapii wiele miejsca poświęcono toksyczności leczenia zarówno wczesnej, jak i późnej. W jednym z ostatnio publikowanych doniesień w sposób szczegółowy analizujących tolerancję chemio-radioterapii w zaawansowanym raku sromu wskazuje się na wysoki odsetek powikłań. Powikłania śmiertelne wystąpiły u 11,7% ogółu leczonych (2/17). Bezpośrednią przyczyną powikłań śmiertelnych był wstrząs septyczny spowodowany neutropenią, która wystąpiła po podaniu mitomycyny-C. Ogółem objawy toksyczne wymagające przerwy w leczeniu wystąpiły u 26% ogółu leczonych [9].

Odczyny popromienne w przebiegu napromieniania stanowią również istotny problem kliniczny występu-

jąc nawet u 40–50% leczonych. Ryzyko wystąpienia odczynu zależy od wielkości pola wlotowego, dawki frakcyjnej, sposobu frakcjonowania oraz dawki całkowitej. Jedną z metod zmniejszenia ryzyka odczynów popromiennych jest zastosowanie techniki hiperfrakcjonowania, co w doświadczeniach wielu badaczy pozwala eskalować dawkę całkowitą do 5 500 cGy [5, 6, 11].

W praktyce klinicznej spotykane są przypadki bardzo zaawansowanego raka sromu z naciekiem przechodzącym na skórę krocza, czy fałdów pośladkowych. W powyższej sytuacji praktycznie niemożliwym jest przeprowadzenie neoadjuwantowej chemio-radioterapii. Przypadki tego typu kwalifikowano praktycznie wyłącznie do leczenia objawowego. Nowatorskim podejściem stosowanym w przypadku pierwotnie zaawansowanych, jak i nawrotowych nowotworów, niekwalifikujących się do leczenia klasycznymi metodami (chirurgia, chemioterapia, radioterapia), jest zastosowanie preparatów antyangiogennych [8]. Chociaż udział procesów angiogenezy w progresji i przerzutowaniu nowotworów opisany został po raz pierwszy prawie 70 lat temu, dopiero w ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w syntezie preparatów antyangiogennych. Mimo że leczenie to ma nadal charakter eksperymentalny, to w roku 2004 zarejestrowano w USA pierwszy lek antyangiogeny dopuszczony do leczenia raka jelita grubego [7].

Strategia antyangiogennej terapii nowotworów opiera się na założeniu, iż powstawanie sieci naczyń krwionośnych w masie nowotworu jest czynnikiem bezpośrednio determinującym jego rozwój i warunkującym jednocześnie tworzenie przerzutów nowotworowych [7, 12, 13]. Kilka strategii antyangiogennych jest w trakcie badań eksperymentalnych. Zaliczyć tu można, np. próby wykorzystania proteolitycznych fragmentów białek budulcowych (angiostatyna, endostatyna), przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw angiogennym czynnikom wzrostowym, czy rozpuszczalnych fragmentów receptorów dla czynników wzrostowych, np. dla VEGF.

Konstrukt psFLT jest plazmidowym wektorem ekspresyjnym, kodującym czynnik o charakterze antyangiogennym. Zawiera on fragment genu receptora FLT dla VEGF – kodujący rozpuszczalną formę tego receptora (sFLT). Fragment genu sFLT został wklonowany do komercyjnego wektora pSEC (Invitrogen). Charakterystyczne sekwencje pustego wektora pSEC to promotor wirusowy CMV, sekwencja sygnałowa Igk, epitop myc oraz sekwencje oporności na ampicilinę oraz Zeocin. W wyniku klonowania uzyskano konstrukt genowy ze swoistą kasetą ekspresyjną [14, 15]

Opracowanie terapii antyangiogennej lub postępowania prowadzącego do obniżenia poziomu VEGF/VPF może przyczynić się do poprawienia skuteczności terapii nowotworów litych i co za tym idzie, rokowania dla chorych.



Pilotowe doświadczenia z zastosowaniem konstruktu psFLT wskazują na jego istotny potencjał terapeutyczny. Stopień regresji naciek nowotworu umożliwił zaplanowanie i przeprowadzenie chemio-radioterapii, co byłoby niemożliwe bez zastosowania leczenia antyangiogenego [8].

Dokonany przegląd piśmiennictwa nie dostarcza danych, dotyczących zastosowania klinicznego powyższego preparatu do leczenia nowotworów narządu rodowego. Pojawiają się jednak doniesienia kliniczne o zastosowaniu inhibitorów receptora VEGF. Wyniki badania pierwszej fazy z zastosowaniem inhibitora VEGF

BAY-43-9006 w zaawansowanych nowotworach litych – w tym narządach płciowych kobiecych wskazuje na wysoką aktywność antyangiogeną i antyproliferacyjną preparatu. Stabilizację procesu nowotworowego trwającą od 6–12 mies. uzyskano u 55% chorych [16].

Wczesne doświadczenia własne oraz innych autorów potwierdzają niewątpliwy potencjał terapeutyczny inhibitorów angiogenezy, zwłaszcza preparatów anty-VEGF. Wiele danych wskazuje na to, że ich efekt zarówno antyangiogeny, jak i antyproliferacyjny może działać synergistycznie jako dodatek do klasycznej chemioterapii bądź radio-chemioterapii.

### Summary

*This is a case report documenting a successful use of antiangiogenic agent- plasmide vector psFLT with successive chemo-radiotherapy and radical surgery in patient with primarily unoperable invasive carcinoma of the vulva.*

*After 3 courses of subcutaneous injection of 30 micrograms of Plasmide vector psFLTa significant reduction of the tumor size was obtained.*

*Subsequently chemo-irradiation was 5-Fluorouracil and Mitomycin-C was carried out resulting in complete clinical regression of the tumor. Radical vulvectomy and inguino-femoral lymphadenectomy was performed 6 weeks after completion of chemo-irradiation. Microscopic examination of the specimen revealed a complete eradication of the malignant tissue.*

*The case demonstrates a significant potential of antiangiogenic therapy combined with chemo-irradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. This experimental method of treatment deserves further investigation.*

**Key words:** vulvar cancer, angiogenesis inhibitors, chemo-irradiation

### Piśmiennictwo

1. Zatoński W, Tyczyński J. *Nowotwory złośliwe w Polsce w roku 1993*. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1996: 45-46.
2. Brunschwig A, Daniel W. *Pelvic exenterations for advanced carcinoma of the vulva*. Am J Obstet Gynecol 1956; 72: 489-96.
3. Boronow R C. *Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvo-vaginal cancer: rationale and results*. Cancer 1982; 49: 1085-91.
4. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Lancet 1996; 348 (9034): 1049-54.
5. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. *Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study*. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2000; Vol. 48, No. 4: 1007-13.
6. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, et al. *Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the gynecologic oncology group*. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1998; Vol. 42, No. 1: 79-85.
7. Ellis LM. *Angiogenesis and its role in colorectal tumor and metastasis formation*. Semin Oncol 2004; 31 (suppl 17): 3-9.
8. Małecki M, Janik P. *Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) i jego potencjalne aplikacje terapeutyczne w zmianach naczyniowych i nowotworach*. Pol Przegl Chir 1999, 71: 1291-97.
9. Mulayim N, Silver DF, Schwartz PE, Higgins S. *Chemoradiation with 5-fluorouracil and mitomycin C in the treatment of vulvar squamous cell carcinoma*. Gynecologic Oncology 2004; 93: 659-66.
10. Rakovitch E, Fyles AW, Pinnitile M, Leung PM. *Role of mitomycin C in the development of late bowel toxicity following chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38 (5): 979-87.
11. Panek G, Łyczek J, Bidziński M, Krynicki R. *Ocena wyników brachyterapii śródtkankowej HDR skojarzonej z leczeniem operacyjnym zaawansowanego miejscowo raka sromu*. Gin Onkol 2004; supl. 1 2004: 55-9.
12. Małecki M, Trembacz H, Sroczyńska P, et al. *Signal transduction in adherent and non-adherent human cell lines after fibronectin stimulation*. Oncology Reports 2000; 7: 63-7.
13. Janik P, Małecki M. *The homeless tumour cells*. Clin Exp Med 2000; 9: 103-6.
14. Małecki M, Przybyszewska M, Janik P. *In vitro and in vivo study of the expression vector encoding vascular endothelial growth factor*. Arch Immun Ther Exp 2001; 49, 243-6.
15. Jastrzębski Z, Małecki M, Janik P. *Badanie stopnia oczyszczenia z endotoksyn bakteryjnych preparatów plazmidowych przygotowanych dla potrzeb angiogennej terapii genowej*. Farm Pol 2003; 59: 171-5.
16. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. *Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors*. J Clin Oncol 2005; 23: 965-72.

### Adres do korespondencji

dr n. med. **Grzegorz Panek**  
Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych  
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa

