

# Miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy: jakie powinno być postępowanie standardowe?

*Zeina Al-Mansour, Claire Verschraegen*

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 503-512.

**Dr Al-Mansour,**  
University of New Mexico  
Cancer Center,  
Albuquerque, Nowy Meksyk,  
Stany Zjednoczone.

**Dr Verschraegen,**  
University of New Mexico  
Cancer Center,  
Albuquerque, Nowy Meksyk,  
Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**  
Claire Verschraegen, MD,  
Division of Hematology-Oncology,  
1201 Camino de Salud,  
Albuquerque, NM 87131, USA;  
e-mail: cverschraegen@salud.unm.edu

## CEL PRACY

Rak szyjki macicy stanowi ważny problem zdrowotny na całym świecie. Często jest rozpoznawany w stadium znacznego zaawansowania miejscowego (locally advanced cervical cancer, LACC). W ostatnim trzydziestoleciu intensywne badania kliniczne dotyczyły zwłaszcza tej postaci raka. W niniejszym artykule przeanalizowano standardowe postępowanie u chorych na LACC i omówiono tematykę prowadzonych obecnie badań klinicznych.

## OSTATNIE ODKRYCIA

Zastosowanie skojarzonego leczenia wyraźnie poprawiło wyniki uzyskiwane u chorych na raka szyjki macicy. Do obserwowanej poprawy przyczyniła się głównie aplikacja chemioterapii neoadiuwantowej, radiochemioterapii i profilaktycznych szczepień. Metodą rekomendowaną u chorych na LACC jest napromienianie stosowane jednocześnie z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Paliatywna chemioterapia pochodnymi platyny nadal jest standardową metodą leczenia chorych na nieoperacyjnego raka z przerzutami lub nawrotowego.

## PODSUMOWANIE

Przeanalizowano opublikowane i prowadzone obecnie badania oceniające skojarzone leczenie zachowawcze chorych na LACC, skupiając się głównie na nowych schematach chemioterapii. Optymalne zaplanowanie leczenia skojarzonego umożliwia uzyskanie lepszych wyników u każdej z chorych na raka szyjki macicy.

## SŁOWA KLUCZOWE

jednoczesna radiochemioterapia, miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy, chemioterapia neoadiuwantowa

## WPROWADZENIE

Rak szyjki macicy jest drugim wśród najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u kobiet i główną przyczyną ich umieralności z powodu nowotworu. Sytuacja ta dotyczy zwłaszcza krajów rozwijających się, w których stanowi on 15% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych u kobiet, a zachorowania i zgony oszacowano w 2002 r. na odpowiednio 493 000 i 274 000.<sup>1</sup> W krajach rozwiniętych rak szyjki macicy występuje rzadziej. Osiemdziesiąt procent ogółu nowych zachorowań dotyczy natomiast krajów rozwijających się, a odsetek zgonów z tego powodu jest zbliżony.

Obserwowane różnice wynikają z uwarunkowań społeczno-ekonomicznych, dostępności do opieki zdrowotnej oraz czynników behawioralnych. Zmniejszenie częstości występowania raka szyjki macicy i zgonów z jego powodu w krajach zachodnich nastąpiło dzięki wdrożeniu wszechstronnych badań przesiewowych w ostatnich dziesięcioleciach. Natomiast w krajach rozwijających się rak szyjki macicy jest zaawansowany w chwili rozpoznania u 80% kobiet.<sup>1</sup> Większość chorych to kobiety pracujące i wychowujące dzieci, co sprawia, że nowotwór staje się ważnym problemem społecznym. W ciągu kolejnych 10-20 lat epidemiologia raka szyjki macicy może ulec zmianie dzięki wprowadzeniu szczepień dziewcząt i młodych kobiet przeciw szczepom wirusa brodawczaka ludzkiego (human papilloma viruses, HPV).<sup>2</sup>

Rak szyjki macicy ulega progresji miejscowej, naciekając początkowo tkanki sąsiadujące, następnie regionalne węzły chłonne, a dopiero później narządy odległe. W krajach rozwiniętych większość chorych zgłasza się, gdy nowotwór jest ograniczony do szyjki macicy (I stopień zaawansowania) lub nacieka okoliczne tkanki w ograniczonym stopniu (stopnie II lub III). Postępowanie w przypadku inwazyjnego raka szyjki macicy bez przerzutów zależy od stopnia zaawansowania nowotworu ustalonego według klasyfikacji FIGO w chwili rozpoznania. Leczenie chorych na raka *in situ* (stopień 0) do stopnia IB1 oraz niektórych chorych na raka w stopniu zaawansowania IIA polega na wykonaniu operacji, napromienieniu lub skojarzeniu obu metod, w zależności od preferencji lekarza i chorej. U chorych na raka w stopniu IB2 i na raki zaawansowane miejscowo (stopnie IIA-IVA) na całym świecie stosuje się leczenie kojarzące różne metody. Wydaje się, że przeprowadzenie chemioterapii neoadiuwantowej (neoadjuvant chemotherapy, NACT), a następnie radykalnej histerektomii połączonej z limfadenektomią, jest schematem równie skutecznym jak jednoczesna radiochemioterapia, rekomendowana obecnie jako leczenie z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy (LACC). U chorych na raka z przerzutami odległymi (stopień IVB) lub w przypadku nawrotów standardową metodą postępowania paliatywnego jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny. W wybranych przypadkach, gdy nawrót dotyczy pojedynczego ogniska w miednicy mniejszej, można rozważać ratującą operację z intencją wyleczenia lub radioterapię mającą na celu miejscowe opanowanie nowotworu.<sup>3,4</sup>

Autorki niniejszego artykułu przeprowadziły analizę opublikowanych i prowadzonych obecnie badań (których dane są dostępne na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) poświęconych skojarzonemu i zachowawczemu leczeniu chorych na LACC, zwracając przy tym uwagę na najnowsze schematy chemioterapii (wykorzystywane u chorych na raka w stopniach IB2-IVA). Klasyfikacja stopni zaawansowania nowotworu i wytyczne postępowania w praktyce klinicznej są dostępne na stronie internetowej [http://www.figo.org/files/figo-corp/docs/staging\\_booklet.pdf](http://www.figo.org/files/figo-corp/docs/staging_booklet.pdf).

## LECZENIE SKOJARZONE

U chorych na raka szyjki macicy w I stopniu zaawansowania, którego ognisko ma duże wymiary (tj. mierzy >4 cm) oraz u chorych na raka w stopniu II-IVA miejscowe nawroty nowotworu są częstsze, a wskaźniki przeżycia gorsze niż u chorych na raka mniej zaawansowanego.<sup>5,6</sup> Optymalna strategia postępowania u chorych, u których średnica pierwotnego ogniska nowotworu przekracza 4 cm, budzi pewne kontrowersje. Metody obecnie stosowane uwzględniają:

1. Pierwotną radiochemioterapię
2. NACT poprzedzającą histerektomię radykalną, a następnie radiochemioterapię, jeśli jest wskazana
3. U starannie dobranych chorych – pierwotną histerektomię radykalną z limfadenektomią, a następnie radioterapię z jednoczesną chemioterapią.

### Jednoczesna radiochemioterapia

Wyłączna radioterapia jest nieskuteczna u ponad 35% chorych na raka szyjki macicy w wyjściowym stopniu zaawansowania IB2-IVA. Dołączenie do napromieniania chemioterapii opartej na pochodnych platyny zwiększa odsetki przeżycia o około 10%.<sup>7</sup> W ostatniej dekadzie wyniki leczenia chorych na raka szyjki macicy uległy bardzo nieznacznej poprawie, a obowiązującym w Stanach Zjednoczonych standardem postępowania są nadal przyjęte wspólnie zalecenia NCI dotyczące radiochemioterapii<sup>8-14</sup> (dostępne na stronie <http://www.nih.gov/news/pr/feb99/nci-22.htm>).

Wyniki metaanalizy 19 randomizowanych badań przeprowadzonych z udziałem 4580 chorych potwierdziły słuszność wspólnego stanowiska NCI i przewagę jednoczesnej radiochemioterapii nad wyłączną radioterapią.<sup>13</sup> Korzyści wynikające z jednoczesnej radiochemioterapii polegają na częstszym osiągnięciu miejscowego wyleczenia oraz rzadszym występowaniu przerzutów odległych, niezależnie od tego, czy chemioterapię oparto na pochodnych platyny, czy nie.<sup>13,14</sup> Autorki zalecają stosowanie jednoczesnej radiochemioterapii jedynie w ośrodkach, w których są dostępne nowoczesne metody napromieniania (tab. 1<sup>15-29,30,31-50</sup>).

### Chemioterapia neoadiuwantowa przed operacją

Chemioterapia neoadiuwantowa skutkuje zmniejszeniem pierwotnego ogniska nowotworu, potencjalnie likwiduje mikroprzerzuty oraz umożliwia przeprowadzenie operacji radykalnej u chorych, u których guz uznano początkowo za nieoperacyjny. Skuteczność chemioterapii stosowanej przed operacją może być większa dzięki lepszej penetracji leków do ogniska nowotworu, którego ukrwienie nie zostało zaburzone. Takie postępowanie budzi jednak kontrowersje. W systematycznym przeglądzie i metaanalizie danych pochodzących od poszczególnych chorych porównano skuteczność NACT i operacji ze skutecznością wyłącznej radioterapii.<sup>51</sup> Oparto się na danych

TABELA 1

Chemioterapia stosowana wraz z napromienianiem w pierwotnym leczeniu chorych na raka szyjki macicy

Lek	Liczba chorych	Faza badania	Schemat	Ramię kontrolne	Przeżycie całkowite	Znamiennosc statystyczna
Pojedynczy lek wraz z napromienianiem						
Cisplatyna <sup>15</sup>	566	III	RT jednoczesna z cisplatyną 20 mg/m <sup>2</sup> x 5 dni	Bez chemioterapii	74 vs 64%	$p < 0,05$
Nedaplatyna <sup>16-19</sup>	82	I, II	Nedaplatyna 30 mg/m <sup>2</sup> raz w tygodniu x 5 kursów	Chemioterapia cisplatyną	67% bez cech choroby	
Docetaksel <sup>20</sup>	15	I	Docetaksel 20 mg/m <sup>2</sup> , 30 mg/m <sup>2</sup> lub 40 mg/m <sup>2</sup> raz w tygodniu x 6 kursów		95% po roku	95% PU 89-100
Kapecytabina <sup>21</sup>	60	II	Kapecytabina 825 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę w trakcie napromieniania x 8 tygodni, potem kapecytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę x 6 kursów	Cisplatyna		
Gemcytabina <sup>22-29</sup>	125	Ocena wykonalności, I, II	Gemcytabina 75-150 mg/m <sup>2</sup> raz w tygodniu	Cisplatyna	89% całkowitych odpowiedzi vs 72%, OS 72-100%	$p < 0,05$
Skojarzenie z cisplatyną						
Paklitaksel <sup>30, 31-34</sup>	223	I, II	Różne skojarzenia	Wyłącznie cisplatyna	PFS 67-84,2%	
Gemcytabina <sup>22</sup>	65		Gemcytabina 150 mg/m <sup>2</sup> IV raz w tygodniu	Cisplatyna 35 mg/m <sup>2</sup> IV raz w tygodniu	CR 89 vs 72%	$p < 0,05$
5-FU <sup>35-38</sup>	331	I, II	Różne skojarzenia	Wyłącznie cisplatyna, cisplatyna + paklitaksel	70-79,6%	Od $p = NS$ do $p < 0,05$
Etopozyd <sup>39</sup>	112		Cisplatyna 60 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1 i 2 + etopozyd 100 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1	–	88,1%	
Irynotekan <sup>40,41</sup>	15	I	Irynotekan 60 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1 i 8 + nedaplatyna w zwiększających się dawkach	–		
Topotekan ± cetuksymab <sup>42,43</sup>	31	Ocena wykonalności, II	Różne skojarzenia	–	Badanie wstrzymano przedwcześnie z powodu toksyczności leczenia	$p = 0,792$ , $p = 0,613$
Karboplatyna, paklitaksel, bleomycyna, 5-FU <sup>44</sup>	285	RCT	Ramię 1: RT + bleomycyna, ramię 2: RT + karboplatyna + paklitaksel, ramię 3: RT + 5-FU	Wyłącznie radioterapia	74, 80 i 71%, 75% w grupie CTRT vs 65% w grupie RT	
Leki biologicznie czynne <sup>45-48</sup>	61	Ocena wykonalności, I, II	Różne skojarzenia (m.in. erlotynib, imatynib, gefitynib) ± cisplatyna i RT	–	Leczenie skojarzone wykonalne, minimalny wpływ monoterapii	
Skojarzenia bez pochodnych platyny						
Doustne analogi 5-FU, 921 mitomycyna, hydroksymocznik <sup>49</sup>	921	Porównanie	Ramię 1: 5-FU doustnie 250 mg/m <sup>2</sup> /24 h, ramię 2: mitomycyna 12 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1 i 28 + 5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> /24 h, ramię 3: mitomycyna 12 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1 i 28, potem 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /24 h w dniach 1-4 i 28-31, ramię 4: hydroksymocznik doustnie 25 mg/kg/24 h	–	77-84%	NS
Irynotekan + mitomycyna + 5-FU <sup>50</sup>	14	I	Irynotekan + mitomycyna w dniach 1 i 15 + 5-FU w dniach 3 i 7 (w czterech zwiększających się dawkach)	–		

5-FU – 5-fluorouracyl, CR – odpowiedź całkowita, CTRT – radiochemioterapia, IV – dożylnie, NS – brak znamienności statystycznej, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji nowotworu, RCT – badanie randomizowane z grupą kontrolną, RT – radioterapia.

TABELA 2

Schematy chemioterapii neoadiuwantowej (NACT) poprzedzającej pierwotne leczenie z powodu raka szyjki macicy

Lek	Liczba chorych	Faza badania	Schemat	Ramię kontrolne	Przeżycie bez progresji nowotworu	Przeżycie całkowite	Znamiennosc statystyczna
Skorzenie z pochodną platyny Cisplatyne <sup>55,56</sup>	441	II	NACT oparta na cisplatinie, potem operacja radykalna	Napromienianie wiązkami zewnętrznymi, potem brachyterapia	55,4 vs 44,5%	58,9 vs 41,3%	PFS: $p=0,02$ , OS: $p=0,007$
Paklitaksel <sup>30,57</sup>	18		Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> + cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> co 21 dni x 3 kursy, potem RS	Jednoczesna radiochemioterapia		3-letnie: 47,4%, 5-letnie: 31,6%	
	80	II	Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> + cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup>	Ifosfamid 5 g/m <sup>2</sup> + paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> + cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> (n=74)		72 vs 78%	$p=0,137$
Gemcytabina <sup>28,58</sup>	10		Oksaliplatyna 130 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 + gemcytabina 1250 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 co 21 dni i dniu 83 x 2				
	28	I	Cisplatyna 70 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 + gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1 i 8 co 21 dni x 2			88,9	
Winkrystyna <sup>59,60</sup>	35	Badanie pilotazowe	Winkrystyna 1 mg/m <sup>2</sup> + cisplatyna 50 mg/m <sup>2</sup>		81%	74%	$p < 0,01$
	288	III	Winkrystyna 1 mg/m <sup>2</sup> + cisplatyna 50 mg/m <sup>2</sup> co 10 dni x 3 kursy, następnie operacja w ciągu 2-4 tygodni i okoloaortalna	Wyłączenie histerektomia radykalna + limfadenektomia miedniczna i okoloaortalna	59,7 vs 60,4 %	67,7 vs 69,3%	PFS: $p=0,75$ , OS: $p=0,5$
Winkrystyna + bleomycyna <sup>61</sup>	124	I	Cisplatyna 50 mg/m <sup>2</sup> + winkrystyna 1 mg/m <sup>2</sup> + bleomycyna 25 mg/m <sup>2</sup> przez 3 dni x 3 kursy	Wyłączenie pierwotne napromienianie miednicy	69 vs 73%	70 vs 62%	PFS: $p=0,76$ , OS: $p=0,77$
Bleomycyna + cisplatyna ± MTX <sup>62</sup>	130					99% dla stopnia IB2-IB, 44% dla stopnia III	$p < 0,001$

MTX – metotreksat, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji nowotworu, RS – operacja radykalna, RT – radioterapia.

pochodzących od 872 chorych uczestniczących w pięciu badaniach. Metaanaliza tych badań wykazała znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu dzięki zastosowaniu NACT (iloraz zagrożeń 0,65, 95% przedział ufności [PU] 0,53-0,80,  $p=0,0004$ ), mimo pewnych różnic w projektach poszczególnych badań i uzyskanych w nich wynikach. Korzystny wpływ opartej na cisplatynie NACT u chorych na LACC wydaje się zależeć w dużej mierze od czasu włączenia chemioterapii i intensywności dawkowania leków. Najskuteczniejsze jest stosowanie strategii uwzględniającej zapewnienie odpowiedniej intensywności dawkowania leku. Intensywność dawkowania NACT oceniano w randomizowanym badaniu, do którego w latach 1999-2004 włączono 142 chore. Stosowany program był dobrze tolerowany, a całkowity odsetek odpowiedzi klinicznej wyniósł 69,4%. Korzyści odniesione dzięki chemioterapii polegały na zmniejszeniu wielkości nowotworu, wyeliminowaniu czynników ryzyka, a ostatecznie poprawie rokowania chorych, które odpowiedziały na leczenie. Zastosowanie strategii uwzględniającej zapewnienie odpowiedniej intensywności dawkowania zapobiegało też opóźnieniom we wdrażaniu alternatywnych metod leczenia u chorych, które nie odpowiedziały na NACT.<sup>52</sup>

W dwóch badaniach II fazy porównywano wyniki NACT i operacji do obserwowanych po radiochemioterapii,<sup>53,54</sup> nie stwierdzając znamienych różnic. Trwają dwa randomizowane badania III fazy mające na celu ostatecznie wyjaśnić kontrowersje (NCT00193739 i NCT00039338). Autorki zalecają stosowanie NACT i operacji w ośrodkach, w których nie można przeprowadzić nowoczesnej radioterapii lub wówczas, gdy takie są preferencje chorej (tab. 2<sup>30</sup>,<sup>55-62</sup>).

#### Chemioterapia neoadiuwantowa przed radioterapią

Taką sekwencję leczenia zaczęto analizować przed ponad 20 laty.<sup>63-72</sup> Na podstawie przeprowadzonej w 1998 r. metaanalizy stwierdzono tendencję do uzyskiwania gorszych wyników dotyczących przeżycia po takim leczeniu.<sup>73</sup> Z tego powodu metoda została zarzucona na rzecz jednoczesnej radiochemioterapii, która okazała się skuteczniejsza od wyłączonego napromieniania (patrz wyżej). Za niekorzystny wynik obserwowany po leczeniu w takiej sekwencji mogły odpowiadać różne czynniki kliniczne i biologiczne, w tym: umieralność powodowana przez chemioterapię, nadmierne wydłużanie całkowitego czasu leczenia i niedotrzymywanie protokołu leczenia oraz wzrastające ryzyko powstania klonów komórek nowotworowych opornych na napromienianie. Raki szyjki macicy cechują się intensywnym rozplemieniem, mediana czasu, w jakim liczba ich komórek się podwaja, to 4-4,5 dnia,<sup>74</sup> a frakcja wzrostowa jest stosunkowo duża.<sup>75</sup> Skuteczna chemioterapia może spowodować regresję ogniska nowotworu, niekiedy jednak dochodzi do przyspieszonego ponownego wzrostu guza, zwłaszcza jeśli rodzaj i dawkowanie leków składających się na schemat chemioterapii nie są optymalne. Guz po przejściowym zmniejszeniu

swojej objętości może ulegać progresji w następstwie repopulacji wybranych komórek, w których doszło do wytworzenia oporności na konwencjonalną radioterapię.

Ostatnio przeprowadzono nową metaanalizę danych pochodzących z 23 badań, w których uczestniczyło 2946 chorych. NACT wpływała korzystnie na przeżycie pod warunkiem stosowania kursów chemioterapii trwających najwyżej 14 dni ( $p=0,046$ ) lub dawki cisplatyny wynoszącej co najmniej 25 mg/m<sup>2</sup>/tydzień ( $p=0,20$ ). Natomiast wydłużanie kursów chemioterapii do ponad 14 dni ( $p=0,005$ ) lub podawanie cisplatyny w dawce mniejszej niż 25 mg/m<sup>2</sup>/tydzień ( $p=0,002$ ) powodowało, że NACT wywierała negatywny wpływ na przeżycie.<sup>76</sup> Oszacowane zmniejszenie ryzyka zgonu dzięki skróceniu kursów chemioterapii i zwiększeniu jej intensywności wyniosło odpowiednio 17 i 9%. Autorzy badania wykazali poprawę 5-letniego przeżycia o 7%, gdy kursy chemioterapii były krótsze niż 14 dni, natomiast pogorszenie o 8% wśród chorych otrzymujących kursy trwające dłużej. Jeśli uwzględniono intensywność dawkowania, bezwzględne zmniejszenie odsetka 5-letniego przeżycia w grupie otrzymującej mniejsze dawki leku wyniosło 11%, podczas gdy w grupie otrzymującej większą dawkę odsetek ten ulegał poprawie o 3%. Uzyskane wyniki wyjaśniły spostrzeżenia obserwowane we wcześniejszej metaanalizie. Autorki nie zalecają stosowania NACT a następnie radioterapii w leczeniu chorych na LACC, nawet zgodnie z zasadą zachowania intensywności dawkowania do czasu, aż dane pochodzące z kolejnych randomizowanych badań klinicznych wykażą wyższość tej strategii nad jednoczesną radiochemioterapią.

#### Rola chemioterapii adiuwantowej po zakończeniu leczenia pierwotnego

Niewiele danych klinicznych dotyczy roli chemioterapii adiuwantowej stosowanej po zakończeniu jednoczesnej radiochemioterapii lub NACT i operacji. Zagadnienie to jest przedmiotem kilku prowadzonych obecnie badań klinicznych. Autorzy sponsorowanego badania Radiation Therapy Oncology Group porównują stosowanie czterech kursów adiuwantowej chemioterapii paklitaksemem i karboplatiną podawanych co 21 dni z obserwacją w grupie chorych poddanych wcześniej jednoczesnej radiochemioterapii. W badaniu tym (NCT00980954) uczestniczą chore na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IA2, IB lub IIA, po przebytej histerektomii radykalnej z doszczętnym wycięciem węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych, w których stwierdzono przerzuty lub naciekanie przymacicza, również usuniętego doszczętnie. Celem innego badania III fazy była ocena roli gemcytabiny dodanej do cisplatyny w trakcie radiochemioterapii, po której chore na raka w stopniu zaawansowania co najmniej IB2 otrzymywały adiuwantowo dwa kursy chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną. W ramieniu z dodatkiem gemcytabiny stwierdzono znamienne poprawę przeżycia w porównaniu do grupy jednoczesnej radiochemioterapii z wyłączną cisplatyną. Wyniki przeżycia

w grupie kontrolnej były zbliżone do opisywanych w innych badaniach z jednoczesnym użyciem chemioterapii i radioterapii u chorych na raka szyjki macicy. Świadczy to, że poprawa przeżycia w ramieniu z gemcytabiną nie jest skutkiem gorszego stanu chorych w grupie kontrolnej. Poprawa przeżycia była związana przede wszystkim z redukcją ryzyka przerzutów odległych w ramieniu zawierającym gemcytabinę. Dodanie gemcytabiny nasiliło toksyczność związaną z chemioterapią, ale działania niepożądane 3 lub 4 stopnia miały charakter odwracalny i wobec korzystnego wpływu na przeżycie nie odegrały większej roli. W badaniu tym nie porównano jednak adiuwantowej chemioterapii oraz radiochemioterapii z dodaniem gemcytabiny.<sup>77••</sup> Dopóki skuteczność tego postępowania nie zostanie jednoznacznie udowodniona, autorzy nie zalecają stosowania adiuwantowej chemioterapii poza badaniami klinicznymi.

#### UWARUNKOWANIA CHEMIOTERAPII

Większość schematów chemioterapii stosowanych u chorych na raka szyjki macicy opiera się na cisplatynie. Na podstawie wspólnego stanowiska NCI z 1999 r. zaleca się wykorzystywanie w skojarzeniu z napromienianiem dwóch schematów: cisplatyny podawanej w sześciu cotygodniowych dawkach wynoszących 40 mg/m<sup>2</sup> lub dwóch kursów cisplatyny i 5-fluorouracylu podawanych w dniach 1-5 i 22-26 napromieniania.<sup>9,11</sup> Obecnie najczęściej stosuje się pierwszy z tych schematów. Nugent i wsp.<sup>78•</sup> przeprowadzili analizę wieloczynnikową w grupie 118 chorych na LACC leczonych w latach 2004-2007. Liczba kursów chemioterapii okazała się niezależnym czynnikiem wpływającym na przeżycie bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) i przeżycie całkowite (overall survival, OS). Odsetki PFS i OS były gorsze wśród chorych, które otrzymały mniej niż sześć kursów leczenia cisplatyną. Na pogorszenie OS i PFS wpływały też: wyższy stopień zaawansowania nowotworu, wydłużenie czasu trwania radioterapii oraz niezastosowanie brachyterapii ( $p < 0,05$ ).

#### PROBLEMY ZWIĄZANE Z LECZENIEM PIERWSZEJ LINII CHORYCH NA RAKA SZYJKI MACICY

Kilka metod stosowanych w ramach pierwotnego leczenia chorych na raka szyjki macicy budzi kontrowersje.

##### Wycięcie węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych w celu ustalenia stopnia zaawansowania

Występowanie przerzutów w węzłach chłonnych jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na raka szyjki macicy.<sup>79</sup> Ocena chirurgiczna węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej umożliwia wykrycie przerzutów w węzłach miednicy i okołoaortalnych,

ale rola limfadenektomii przeprowadzanej z intencją ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu u chorych na LACC budzi kontrowersje.

Za wykonywaniem limfadenektomii przemawiają następujące argumenty: ocena chirurgiczna jest metodą uznawaną za złoty standard w określaniu zajęcia węzłów chłonnych, usunięcie węzłów z przerzutami zmniejsza całkowitą masę nowotworu i poprawia wyniki radioterapii, która rzadko jest skuteczna w odniesieniu do przerzutów w węzłach wielkości powyżej 3 cm,<sup>80-84</sup> a wykrycie zmian w węzłach chłonnych u chorych na raka we wczesnym stopniu zaawansowania miejscowego zmienia sposób leczenia (z wyłącznie chirurgicznego na skojarzone).

Wśród chorych na LACC bez cech zajęcia węzłów chłonnych w badaniach obrazowych mających na celu ustalenie stopnia zaawansowania raka u 24,3% występują przerzuty w węzłach okołoaortalnych.<sup>85</sup> Wśród chorych na LACC poddanych wcześniej jednoczesnej radiochemioterapii przetrwały komórki nowotworowe w węzłach chłonnych stwierdza się w 16% przypadków.<sup>86</sup> Podczas badania przeprowadzonego niedawno przez Gynecologic Oncology Group<sup>87</sup> porównywano ocenę chirurgiczną z oceną obrazową węzłów okołoaortalnych przed rozpoczęciem radiochemioterapii z powodu LACC. Limfadenektomię okołoaortalną wykonano u 555 chorych, natomiast 130 chorych oceniono metodami obrazowymi. Następnie wszystkie chore poddano radiochemioterapii opartej na cisplatynie. W tej analizie wieloczynnikowej rokowanie okazało się lepsze u chorych, u których stopień zaawansowania nowotworu oceniono chirurgicznie niż u chorych ocenianych wyłącznie na podstawie badań obrazowych. Odsetki PFS i OS wyniosły w grupie chirurgicznej odpowiednio 48,9 i 54,3% w porównaniu z odpowiednio 36,2 i 40% w drugiej z grup.

Wśród argumentów przeciw wykonywaniu limfadenektomii wymienia się opóźnienie rozpoczęcia radiochemioterapii oraz ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza późnej niedrożności jelit. Częstość występowania niedrożności można zmniejszyć, lecz nie wykluczyć, wykonując limfadenektomię laparoskopowo z dostępu pozaotrzewnowego, a następnie starannie dobierając technikę radioterapii.<sup>88-92</sup>

##### Biopsja węzła wartowniczego

W kilku przeprowadzonych niedawno badaniach porównywano przydatność biopsji węzła wartowniczego z wycięciem węzłów chłonnych miednicy u chorych na LACC we wczesnym stopniu zaawansowania. Nawroty występują u 10-15% chorych na tak zaawansowany nowotwór, u których nie stwierdzano wyjściowo przerzutów w węzłach (pN0). Niektóre węzły zostają przeoczone w trakcie operacji, inne są umiejscowione poza obszarem resekcji lub rozpoznane histopatologiczne jest błędne. Odsetek wyników fałszywie ujemnych biopsji węzła wartowniczego okazał się niewielki, co sugeruje,



że metoda ta jest czulsza w wykrywaniu przerzutów w węzłach chłonnych niż całkowita limfadenektomia. Biopsja węzła wartowniczego może się przyczynić do zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych leczenia z powodu raka szyjki macicy.<sup>93-102</sup>

Podczas badania przeprowadzonego z udziałem 128 nadających się do oceny chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IA1-IB1 w celu wykrycia węzła wartowniczego wykorzystywano skojarzoną technikę barwienia węzłów miednicy i okołoaortalnych technetem oraz błękitem metylenowym. U 98,4% chorych rozpoznano w ten sposób 430 węzłów wartowniczych, które poddano dokładnemu badaniu histopatologicznemu. Węzły wartownicze były położone w okolicy naczyń biodrowych zewnętrznych (80,5%), naczyń biodrowych wspólnych (8,6%) oraz w przymacicy (4,9%), natomiast w 48/128 przypadków (37,5%) znajdowały się w miejscu nietypowym. U 21 (16,4%) chorych odnaleziono 26 węzłów wartowniczych z przerzutami, w tym u ośmiu chorych były to przerzuty makroskopowe, u siedmiu przerzuty mikroskopowe, a u sześciu stwierdzono w węzłach pojedyncze komórki nowotworowe. Siedem zmienionych nowotworowo węzłów wartowniczych wykryto jedynie metodami immunohistochemicznymi. Nie uzyskano wyników fałszywie ujemnych. Wśród 104/128 (81,2%) chorych nie stwierdzono przerzutów w węzle wartowniczym i uniknęły one limfadenektomii, co pozwoliło na zmniejszenie częstości występowania powikłań leczenia.<sup>103</sup> U chorych na LACC nie przeprowadzono dokładnych badań dotyczących oceny węzła wartowniczego, prawdopodobnie dlatego, że takie chore są od razu kwalifikowane do radiochemioterapii. Ponieważ chirurgiczna ocena stopnia zaawansowania nowotworu na podstawie wyniku limfadenektomii poprawia przeżycie,<sup>87</sup> autorki sugerują badanie węzłów wartowniczych miednicy i okolicy aorty oraz szkolenie chirurgów w technice ich pobierania. Biopsja węzła wartowniczego wpływa na decyzję o wykonaniu limfadenektomii, może zatem ograniczyć spodziewane działania niepożądane radiochemioterapii. Niestety, badanie GOG 0206 Lymph Node Mapping and Sentinel Lymph Node Identification in Patients with Stage IB1 Cervical Cancer zamknięto przedwcześnie, głównie z powodu problemu z naborem uczestniczek.

#### Użycie PET w ocenie wczesnej odpowiedzi na leczenie

Badanie wychwytu 18F-fluorodezoksyglukozy (fluorodeoxyglucose, FDG) ułatwia przewidywanie odpowiedzi na leczenie, ryzyka nawrotu nowotworu w obrębie miednicy oraz przeżycia swoistego dla nowotworu u chorych na raka szyjki macicy.<sup>104</sup> Podczas badania z udziałem 452 chorych poddanych radioterapii z modulowaną intensywnością wiązki (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) lub leczonych inną metodą u wszystkich chorych po IMRT i większości chorych leczonych inną metodą wykonano sekwencyjną pozytonową tomografię emisyjną

z użyciem 18F-FDG (FDG-PET/TK). Badanie to przeprowadzono po 3 miesiącach od zakończenia leczenia z intencją oceny odpowiedzi terapeutycznej. U wszystkich chorych stwierdzona w FDG-PET odpowiedź na leczenie korelowała z całkowitym ryzykiem nawrotu ( $p < 0,0001$ ) i przeżyciem swoistym dla nowotworu ( $p < 0,0001$ ).<sup>105</sup> Ocena postępowania ratującego stosowanego u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi po leczeniu opartym na radioterapii, wymaga przeprowadzenia dalszych badań. W niedawnych badaniach oceniano też przydatność wychwytywania 18F FDG przez węzły chłonne jako biologicznego markera rokowniczego u chorych na nowo rozpoznanego LACC. Zdaniem autorek omawiana technika może się okazać przydatna w ocenie odpowiedzi terapeutycznej, wczesnym rozpoznawaniu braku odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz monitorowaniu chorych, u których leczenie jest skuteczne. Mniej użyteczna jest natomiast w określaniu stopnia zaawansowania nowotworu, ponieważ mało prawdopodobne jest wykrywanie wychwytywania glukozy przez mikroprzerzuty.

#### Chemioterapia neoadiuwantowa w trakcie ciąży

U ciężarnych chorych na raka szyjki macicy rokowanie i leczenie zależą głównie od stopnia zaawansowania nowotworu i fazy ciąży w chwili ustalenia rozpoznania. Wydaje się jednak, że sama ciąża nie wpływa wyraźnie na rokowanie, przynajmniej u chorych na raka w wczesnym stopniu zaawansowania.<sup>106</sup> W tej grupie odroczenie leczenia o ponad 6 tygodni z intencją zachowania życia dziecka jest bezpieczne.<sup>107,108</sup> Sam poród odbywa się na ogół drogą cięcia cesarskiego, co zapobiega wczesnym powikłaniom i nawrotom nowotworu w miejscu nacięcia krocza. U chorych na raka w wyższym stopniu zaawansowania podanie NACT wydaje się bezpieczne po pierwszym trymestrze ciąży. Chemioterapia może skutkować znaczną regresją lub stabilizacją nowotworu.<sup>109,110</sup> Interwencja chirurgiczna lub radioterapia podjęte przed 20 tygodniem życia płodowego mogą się przyczynić do konieczności przerwania ciąży.<sup>111,112</sup> Nie zaleca się stosowania radioterapii w jakimkolwiek okresie ciąży. Opisano zaledwie osiem kobiet, u których w trakcie ciąży rozpoznano raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IB1-IIB i poddano je NACT, a następnie operacji radykalnej.<sup>113-117</sup> U czterech z nich wystąpił nawrót nowotworu i zmarły one w ciągu 5-59 miesięcy.

#### Chemioterapia poprzedzająca operację pozwalającą na zachowanie płodności u chorych na LACC

Niektóre chore na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IB1, ale o dużej masie nowotworu, preferują wykonanie operacji oszczędzającej macicę, ponieważ chcą zachować płodność.<sup>118,119</sup> Opisywano zastosowanie u nich leczenia polegającego na NACT, a następnie radykalnej amputacji szyjki macicy z dostępu przez pochwę.<sup>120,121</sup> Ocena bezpieczeństwa i skuteczności tej

metody oraz możliwości rodzenia dzieci wymaga dłuższej obserwacji. Niewykluczone, że otwiera ona nowy rozdział w leczeniu chorych na LACC, zwłaszcza młodych, pragnących zachować płodność.

#### Miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy u nosicielek HIV lub chorych na AIDS

CDC zaleca wykonywanie w całej populacji badań przesiewowych w kierunku zakażenia HIV (<http://www.cdc.gov/hiv/topics/testing/healthcare/>). Badania te powinny być zatem jednym z elementów oceny każdej chorej, u której rozpoznano śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) lub raka szyjki macicy. Ocenie i postępowaniu z chorymi na LACC, u których rozpoznano zakażenie HIV lub AIDS, poświęcono zaledwie kilka badań. Zakażone HIV chore na LACC cechuje większa immunosupresja w porównaniu do nosicielek wirusa niechorujących na inwazyjnego raka szyjki macicy.<sup>122</sup> Teoretycznie może się to przyczyniać do skrócenia przeżycia chorych zakażonych HIV, brakuje jednak danych pochodzących z badań poświęconych temu zagadnieniu. Nosicielki HIV są obciążone stosunkowo większym ryzykiem zakażenia bardziej agresywnymi lub licznymi podtypami HPV. Eliminowanie z ich organizmu HPV trwa dłużej, są też bardziej zagrożone utrzymaniem się infekcji, progresją zakażenia i nawrotami dysplazji szyjki macicy, a następnie rozwojem raka szyjki.<sup>123</sup> Ponadto czynniki wpływające na progresję raka szyjki macicy korelują u zakażonych HIV z mniejszą liczbą CD4 i większym obciążeniem wirusem, ale nie z leczeniem skierowanym przeciw HIV.

Nie opracowano jednoznacznych wytycznych postępowania wobec chorych na LACC zakażonych HIV. Większość z nich jest leczona tak, jak chore niebędące nosicielkami wirusa. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 42 nosicielek HIV, u których w latach 1997-2003 rozpoznano raka szyjki macicy,<sup>124</sup> skuteczna okazała się radioterapia, a profil jej

toksyczności był akceptowalny. U chorych w złym stopniu sprawności korzystne było stosowanie schematów frakcjonowanej radioterapii paliatywnej, która łagodziła objawy powodowane przez nowotwór. Niektóre z tych chorych wymagały jednak odroczenia leczenia z uwagi na nasilone wczesne odczyny ze strony błony śluzowej.

#### PODSUMOWANIE

U chorych na LACC stosowane obecnie metody leczenia skojarzonego są skuteczne i pozwalają na wyleczenie około 70% z nich, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu i jego zasięgu. W krajach rozwijających się chore nie zawsze stać na korzystanie z metod standardowych, jeśli są one dostępne. Autorzy zalecają rozpoczęcie kampanii na rzecz upowszechnienia szczepień przeciw HPV na świecie, dzięki czemu może się zmniejszyć częstość zakażeń tym wirusem, a zatem i częstość zachorowań na raka szyjki macicy. Należy też kontynuować badania w krajach rozwijających się, dążąc do stopniowej poprawy uzyskiwanych wyników, np. poprzez ocenę aktywności adiuwantowej chemioterapii zastosowanej po pierwotnej radiochemioterapii. Ponadto jest uzasadnione wspieranie programów badań przesiewowych w kierunku HPV i CIN, w celu zmniejszenia częstości zachorowań na LACC oraz działania zmierzające do poprawy edukacji zdrowotnej kobiet na całym świecie, z intencją poznania wczesnych objawów raka szyjki macicy, co umożliwi szybkie podjęcie diagnostyki i rozpoznanie nowotworu w stopniu zaawansowania stwarzającym szansę na wyleczenie.

Tłumaczenie oryginalnej anglojęzycznej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, September 2010; 22 (5): 503-512, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

#### PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, et al. International trends in incidence of cervical cancer. II: Squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 2000;86:429-435.
- 2 Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325-339.
- 3 Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;28:4649-4655.
- 4 Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 11th ed. CMP Healthcare Media LLC; 2008.
- 5 Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:169-176.
- 6 Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38:352-357.
- 7 DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, et al., editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- 8 Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-1161.
- 9 Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. 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;17:1339-1348.
- 10 Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:144-153.
- 11 Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143.
- 12 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 cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613.



- 13 Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002225.
- 14 Lukka H, Hirte H, Fyles A, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14:203–212.
- 15 Nagy V, Coza O, Ordeanu C, et al. Radiotherapy *versus* concurrent 5-day cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Long-term results of a phase III randomized trial. *Strahlenther Onkol* 2009; 185:177–183.
- 16 Niibe Y, Tsunoda S, Jobo T, et al. Phase II study of radiation therapy combined with weekly nedaplatin in locally advanced uterine cervical carcinoma (LAUCC): Kitasato Gynecologic Radiation Oncology Group (KGROG 0501) – initial analysis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:222–224.
- 17 Yokoyama Y, Takano T, Nakahara K, et al. A phase II multicenter trial of concurrent chemoradiotherapy with weekly nedaplatin in advanced uterine cervical carcinoma: Tohoku Gynecologic Cancer Unit Study. *Oncol Rep* 2008;19:1551–1556.
- 18 Kodama J, Takemoto M, Seki N, et al. Phase I study of weekly nedaplatin and concurrent pelvic radiotherapy as adjuvant therapy after radical surgery for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1037–1041.
- 19 Kodama J, Takemoto M, Seki N, et al. 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; 18:1300–1304.
- 20 Alvarez EA, Wolfson AH, Pearson JM, et al. A phase I study of docetaxel as a radio-sensitizer for locally advanced squamous cell cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;113:195–199.
- 21 Domingo E, Lorvidhaya V, de Los Reyes R, et al. Capecitabine-based chemoradiotherapy with adjuvant capecitabine for locally advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: phase II results. *Oncologist* 2009; 14:828–834.
- 22 Bhatt ML, Matin A, Srivastava M, et al. Evaluation of gemcitabine *versus* cisplatin as an adjunct to radiotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix. In: *ASCO Annual Meeting*; 2007. p. 16012.
- 23 Rose PG, Degeest K, McMeekin S, Fusco N. A phase I study of gemcitabine followed by cisplatin concurrent with whole pelvic radiation therapy in locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007;107:274–279.
- 24 Gonzalez-Cortijo L, Carballo N, Gonzalez-Martin A, et al. Novel chemotherapy approaches in chemoradiation protocols. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl 2): S45–S48.
- 25 Umanzor J, Aguiluz M, Pineda C, et al. Concurrent cisplatin/gemcitabine chemotherapy along with radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2006;100:70–75.
- 26 Movva S, Rodriguez L, Arias-Pulido H, Verschraegen C. Novel chemotherapy approaches for cervical cancer. *Cancer* 2009;115:3166–3180.
- 27 Zarba JJ, Jaremtchuk AV, Gonzalez Jazey P, et al. A phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol* 2003;14:1285–1290.
- 28 Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez A, et al. Induction chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin for locally advanced cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2003;26:22–25.
- 29 Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, et al. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;81:404–407.
- 30 Lissoni AA, Colombo N, Pellegrino A, et al. A phase II, randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) *versus* paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study. *Ann Oncol* 2009; 20:660–665.
- Ocena dwóch schematów chemioterapii stosowanych neoadiuwantowo.
- 31 Walker JL, Morrison A, DiSilvestro P, von Gruenigen VE. A phase I/II study of extended field radiation therapy with concomitant paclitaxel and cisplatin chemotherapy in patients with cervical carcinoma metastatic to the paraaortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009;112:78–84.
- 32 Prasad E, Viswanathan PN, Rangad VF, et al. Maximum tolerated dose and early response: results of a phase I trial of paclitaxel and cisplatin with radiation therapy in carcinoma of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21:488–493.
- 33 Umayahara K, Takeshima N, Nose T, et al. Phase I study of concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel chemotherapy for locally advanced cervical carcinoma in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:723–727.
- 34 Addeo D, Becker S, Muggia F, Formenti S. Concurrent radiotherapy, paclitaxel and dose-escalating carboplatin in the treatment of cervical cancer: a phase I study. *Anticancer Res* 2008;28:4.
- 35 Kodaira T, Fuwa N, Nakanishi T, et al. Prospective study of alternating chemoradiotherapy consisting of extended-field dynamic conformational radiotherapy and systemic chemotherapy using 5-FU and nedaplatin for patients in high-risk group with cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:251–258.
- 36 Sol ES, Lee TS, Koh SB, et al. Comparison of concurrent chemoradiotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil *versus* cisplatin plus paclitaxel in patients with locally advanced cervical carcinoma. *J Gynecol Oncol* 2009;20:28–34.
- 37 Sukhaboon J, Porapakkhan P, Penpattanagul S. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin *vs.* cisplatin as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA squamous cell carcinoma of the cervix: pilot study. *J Med Assoc Thai* 2009;92:1072–1076.
- 38 Kim YS, Shin SS, Nam JH, et al. 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 Bae JH, Lee SJ, Lee A, et al. Neoadjuvant cisplatin and etoposide followed by radical hysterectomy for stage 1B–2B cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111:444–448.
- 40 Takano M, Kato M, Yoshikawa T, et al. Clinical significance of UDP-glucuronosyltransferase 1A16 for toxicities of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers: a prospective multiinstitutional study. *Oncology* 2009;76:315–321.
- 41 Yamamoto K, Kokawa K, Umesaki N, et al. Phase I study of combination chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin for cervical squamous cell carcinoma: Japanese gynecologic oncology group study. *Oncol Rep* 2009;21:1005–1009.
- 42 Gatcliffe TA, Tewari KS, Shah A, et al. A feasibility study of topotecan with standard-dose cisplatin and concurrent primary radiation therapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;112:85–89.
- 43 Kurtz JE, Hardy-Bessard AC, Deslandres M, et al. Cetuximab, topotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: a phase II GINECO trial. *Gynecol Oncol* 2009;113:16–20.
- 44 Zeng SY, Li LY, Shu KY, et al. Concurrent chemoradiotherapy *versus* radiotherapy in advanced cervical carcinoma. *Ai Zheng* 2008;27:942–946.
- 45 Nogueira-Rodriguez A, do Carmo CC, Viegas C, et al. Phase I trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for patients with locally advanced cervical squamous cell cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:63246329.
- 46 Ferreira CG, Erlic F, Carmo CC, et al. Erlotinib (E) combined with cisplatin (C) and radiotherapy (RT) for patients with locally advanced squamous cell cervical cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26:5511.
- 47 Kummel S, Heidecke H, Brock B, et al. Imatinib: a possible therapeutic option for cervical carcinoma – results of a preclinical phase I study. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2008;48:94–100.
- 48 Goncalves A, Fabbro M, Lhomme C, et al. A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurring locoregionally advanced or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108:42–46.
- 49 Kammerdsupaphon P, Chitapanarux I, Sukthomya V, Lorvidhaya V. The 50-month results of the four nonplatinum concurrent chemoradiation regimens for locally advanced cervical cancer. In: *ASCO Annual Meeting* 2007. *J Clin Oncol* 2007. p. 5540.
- 50 Kokawa K, Umesaki N, Yamamoto K, et al. Phase I study of irinotecan combined with mitomycin-C and 5-fluorouracil for gynecological malignancies: the JGOG study. *Anticancer Res* 2008;28:2933–2939.
- 51 Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003;39:2470–2486.
- 52 Chen H, Liang C, Zhang L, et al. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: randomized study. *Gynecol Oncol* 2008;110:308–315.
- 53 Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, et al. Concomitant chemoradiation *versus* neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: results from two consecutive phase II studies. *Ann Oncol* 2002;13:1212–1219.
- 54 Modarress M, Maghami FQ, Golnavaz M, et al. Comparative study of chemoradiation and neoadjuvant chemotherapy effects before radical hysterectomy in stage IB-IIB bulky cervical cancer and with tumor diameter greater than 4cm. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:483–488.
- 55 Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery *versus* exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002;20:179–188.
- 56 Benedetti-Panici PL, Zullo MA, Muzii L, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:467–470.
- 57 Benedetti-Panici P, Bellati F, Mancini N, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by FIGO stage IVA cervical cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2643–2648.

- 58 Termrungruanglert W, Tresukosol D, Vasuratna A, et al. Neoadjuvant gemcitabine and cisplatin followed by radical surgery in (bulky) squamous cell carcinoma of cervix stage IB2. *Gynecol Oncol* 2005;97:576–581.
- 59 Eddy GL, Manetta A, Alvarez RD, et al. Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage IB bulky cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 1995;57:412–416.
- 60 Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, et al. Treatment of ('bulky') stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007;106:362–369.
- 61 Chang TC, Lai CH, Hong JH, et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy *versus* radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1740–1747.
- 62 Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, et al. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:341–346.
- 63 Chiara S, Bruzzone M, Merlini L, et al. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy *versus* radiotherapy alone in FIGO stage IIB-III cervical carcinoma. GONO (North-West Oncologic Cooperative Group). *Am J Clin Oncol* 1994;17:294–297.
- 64 Leborgne F, Leborgne JH, Doldan R, et al. Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:343–350.
- 65 Souhami L, Gil RA, Allan SE, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991;9:970–977.
- 66 Sundfor K, Trope CG, Hogberg T, et al. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer* 1996;77:2371–2378.
- 67 Tattersall MH, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial comparing platinum-based chemotherapy followed by radiotherapy *vs.* radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1992;2:244–251.
- 68 Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootipruks V, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995;13:444–451.
- 69 Herod J, Burton A, Buxton J, et al. A randomised, prospective, phase III clinical trial of primary bleomycin, ifosfamide and cisplatin (BIP) chemotherapy followed by radiotherapy *versus* radiotherapy alone in inoperable cancer of the cervix. *Ann Oncol* 2000;11:1175–1181.
- 70 Iacava JA, Leone BA, Machiavelli M, et al. Vinorelbine as neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:604–609.
- 71 Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131–146.
- 72 Loizzi V, Cormio G, Vicino M, Selvaggi L. Neoadjuvant chemotherapy: an alternative option of treatment for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2008;65:96–103.
- 73 Shueng PW, Hsu WL, Jen YM, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy should not be a standard approach for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:889–896.
- 74 Rew DA, Wilson GD. Cell production rates in human tissues and tumours and their significance. Part 1: An introduction to the techniques of measurement and their limitations. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:227–238.
- 75 Bolger BS, Symonds RP, Stanton PD, et al. Prediction of radiotherapy response of cervical carcinoma through measurement of proliferation rate. *Br J Cancer* 1996;74:1223–1226.
- 76 Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA). Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001774.
- 77 Dueñas-González A, Zarba JJ, Alcedo JC, et al. A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis *versus* concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009;27:CRA5507.
- Wykazano dodatkową korzyść wynikającą ze skojarzenia nowych leków stosowanych w sekwencji jednoczesnej lub adiuwantowej z radioterapią.
- 78 Nugent EK, Case AS, Hoff JT, et al. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: an analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2010;116:438–441.
- Omówiono znaczenie podania pełnej zaplanowanej chemioterapii dla poprawienia wyników jednoczesnej radiochemioterapii.
- 79 Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99(5 Pt 1):855–867.
- 80 Schorge JO, Schaffer JJ, Halvorson LM, et al. Cervical cancer. In: Williams Gynecology; 2008.
- 81 Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, et al. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cancer* 1998;82:2241–2248.
- 82 Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:250–256.
- 83 Kupets R, Thomas GM, Covens A. Is there a role for pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2002;87:163–170.
- 84 Marnitz S, Kohler C, Roth C, et al. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2005;99:536–544.
- 85 Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:304–311.
- 86 Houvenaeghel G, Lelievre L, Rigouard AL, et al. Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102:74–79.
- 87 Gold MA, Tian C, Whitney CW, et al. Surgical *versus* radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2008;112:1954–1963.
- 88 Lai CH, Yen TC, Ng KK. Surgical and radiologic staging of cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:15–20.
- 89 Lai CH, Huang KG, Hong JH, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) *versus* clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;89:160–167.
- 90 Coleman RL, Ramirez PT, Slomovitz BM, Levenback C. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in patients with LACC: histopathologic findings and correlation with PET-CT imaging studies. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1 2006;24(18S):5014.
- 91 Vigliotti AP, Wen BC, Hussey DH, et al. Extended field irradiation for carcinoma of the uterine cervix with positive paraortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:501–509.
- 92 Sonoda Y, Leblanc E, Querleu D, et al. Prospective evaluation of surgical staging of advanced cervical cancer via a laparoscopic extraperitoneal approach. *Gynecol Oncol* 2003;91:326–331.
- 93 Lecuru F, Bats A, Mathevet P, et al. Sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer. Results of a diagnostic, prospective, multicenter study. *J Clin Oncol* 2008;26:11012.
- 94 Vidal-Sicart S, Domenech B, Lujan B, et al. Sentinel node in gynaecological cancers. Our experience. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28:221–228.
- 95 Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, et al. Sentinel lymph node biopsy *vs.* pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 2010;116:28–32.
- 96 Lousquy R, Delpech Y, Barranger E. Role of sentinel node biopsy in early-stage cervical cancer in the therapeutic strategy. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:827–833.
- 97 Pazin V, Dragojevic S, Mikovic Z, et al. The value of sentinel lymphadenectomy in radical operative treatment of cervical cancer. *Vojnosanit Pregl* 2009;66:539–543.
- 98 Mathevet P. Surgical lymph-node evaluation in cervical cancer. *Cancer Radiother* 2009;13:499–502.
- 99 Cibula D, Kuzel D, Slama J, et al. Sentinel node (SLN) biopsy in the management of locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;115:46–50.
- 100 Oonk MH, van de Nieuwenhof HP, de Hullu JA, van der Zee AG. The role of sentinel node biopsy in gynecological cancer: a review. *Curr Opin Oncol* 2009;21:425–432.
- 101 Okamoto S, Niikura H, Yoshinaga K, et al. Detection of micrometastases in cervical cancer with a system that evaluates both sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:708–711.
- 102 Zarganis P, Kondi-Pafiti A, Arapantoni-Dadioti P, et al. The sentinel node in cervical cancer patients: role of tumor size and invasion of lymphatic vascular space. *In Vivo* 2009;23:469–473.
- 103 Lecuru F, Bats A, Mathevet P, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on staging of early cervical cancer: results of a prospective, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:CRA5506.
- Anatomiczna ocena przerzutów pierwotnego raka szyjki macicy do węzłów chłonnych.
- 104 Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Pelvic lymph node F-18 fluorodeoxyglucose uptake as a prognostic biomarker in newly diagnosed patient with locally advanced cervical cancer. *Cancer* 2010;116:1469–1475.
- Wychwył FDG przez węzły chłonne jest biologicznym markerem rokowniczym pozwalającym przewidzieć odpowiedź na leczenie, ryzyko nawrotu nowotworu w obrębie miednicy oraz przeżycie swoiste dla nowotworu u chorych na raka szyjki macicy.
- 105 Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced

cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009. [Epub ahead of print]

•• Prospektywne badanie porównujące stosowanie IMRT z leczeniem innymi metodami u 452 chorych na nowo rozpoznanego raka szyjki macicy, u których podjęto postępowanie z intencją wyleczenia. U wszystkich poddanych IMRT wykonano 18F FDG. Planowanie napromieniania IMRT z wykorzystaniem FDG-PET/TK umożliwiło poprawę przeżycia i powodowało mniejszą toksyczność.

106 Vincens C, Dupaigne D, de Teyrac R, Mares P. Management of pregnant women with advanced cervical cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:365–372.

107 Sadler L, Sykes P. How little is known about cervical cancer in pregnancy? *Ann Oncol* 2005;16:341–343.

108 Nowak-Markwitz E, Spaczynski M. Carcinoma of the uterine cervix during pregnancy. *Ginekol Pol* 2007;78:727–732.

109 Edelmann DZ, Anteby SO. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: where does it stand? A review. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:305–313.

110 Sorosky JI, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:591–599.

111 Newton M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A prospective comparison

with 5 and 10 years follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:535–542.

112 Morley GW, Seski JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:785–798.

113 Giacalone PL, Laffargue F, Benos P, et al. Cis-platinum neoadjuvant chemotherapy in a pregnant woman with invasive carcinoma of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:932–934.

114 Lai CH, Hsueh S, Chang TC, et al. Prognostic factors in patients with bulky stage IB or IIA cervical carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997;64:456–462.

115 Tewari K, Cappuccini F, Gambino A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer* 1998;82:1529–1534.

116 Marana HR, de Andrade JM, da Silva Mathes AC, et al. Chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer and pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001;80:272–274.

117 Caluwaerts S, Van Calsteren K, Mertens L, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during

pregnancy: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:905–908.

118 Shepherd JH. Challenging dogma: radical conservation surgery for early stage cervical cancer in order to retain fertility. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:181–187.

119 Shepherd JH. Uterus-conserving surgery for invasive cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:577–590.

120 Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;98:3–10.

121 Maneo A, Mangioni C. Re: neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:763–764; author reply 764–765.

122 Leitao MM Jr, White P, Cracchiolo B. Cervical cancer in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2008;112:2683–2689.

123 Chuang P, Tsai CM. Exploring the issue of cervical cancer prevention and control in women living with HIV/AIDS. *Hu Li Za Zhi* 2010;57:71–76.

124 Shrivastava SK, Engineer R, Rajadhyaksha S, Dinshaw KA. HIV infection and invasive cervical cancers, treatment with radiation therapy: toxicity and outcome. *Radiother Oncol* 2005;74:31–35.