

Dr med. Krystyna Serkies

**RADIOTERAPIA I CHEMIOTERAPIA CHORYCH NA RAKA SZYJKI
I TRZONU MACICY:
WYBRANE ASPEKTY KLINICZNE I DOZYMetryczne**

Rozprawa habilitacyjna

Gdańsk, 2006

**Praca została wykonana w Katedrze i Klinice Onkologii i Radioterapii Akademii
Medycznej w Gdańsku**

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Akademii Medycznej w Gdańsku

© Copyright by Medical University of Gdańsk

Wydawca: Akademia Medyczna w Gdańsku
Druk: Dział wydawnictw AMG
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a
Zlecenie KW 349/06

**Składam serdeczne podziękowanie Panu prof. dr hab. med.
Jackowi Jassemowi Kierownikowi Katedry i Kliniki Onkologii i
Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku za życzliwość i
wszechstronną pomoc w realizacji tej pracy.**

SPIS TREŚCI

1. WPROWADZENIE	9
1.1. Leczenie raka szyjki macicy.....	9
1.2. Rola radioterapii.....	11
1.3. Rola chemioterapii.....	17
1.4. Odczyny popromienne.....	18
2. UZASADNIENIE PODJĘCIA BADAŃ I CELE PRACY	22
3. SYNTETYCZNE OMÓWIENIE WYNIKÓW	24
3.1. Tolerancja oraz wyniki ciągłej radioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.....	25
3.2. Kliniczne znaczenie stężenia hemoglobiny u chorych na raka szyjki macicy poddanych radykalnej radioterapii.....	34
3.3. Wczesna tolerancja radioterapii z dodatkiem podawanej cotygodniowo cisplatyny u chorych na raka szyjki macicy.....	40
3.4. Porównawcza analiza dawki w odbytnicy wyznaczonej dwiema metodami w śródjamowej brachyterapii u chorych na raka trzonu lub szyjki macicy....	44
3.5. Chemioterapia z udziałem mitomycyny, ifosfamidu i cisplatyny w nawrocie raka szyjki macicy oraz w przetrwałej chorobie.....	46
4. STRESZCZENIE	49
4.1. Wnioski	52
5. SUMMARY	53
5.1. Conclusions.....	56
6. PIŚMIENNICTWO	57
7. ZAŁĄCZONE PUBLIKACJE	77

Niniejsza rozprawa oparta jest na następujących oryginalnych doniesieniach, które stanowią odpowiednie załączniki.

Współautorzy wszystkich prac wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w niniejszej rozprawie.

1. Serkies K, Kobierska A, Konopa K, Sawicki T, Jassem J. The feasibility study on continuous 7-day-a-week external beam irradiation in locally advanced cervical cancer: a report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2001;61:197-202.
2. Serkies K, Badzio A, Jassem J. Clinical relevance of hemoglobin level in cervical cancer patients administered definitive radiotherapy. *Acta Oncol* 2006;45:695-701.
3. Serkies K, Jassem J. Concurrent weekly cisplatin and radiotherapy in routine management of cervical cancer patients. A report on patient compliance and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:814-821.
4. Serkies K, Badzio A, Jereczek-Fossa B, Tarnawska Z, Nowak R, Szewczyk P, Jassem J. Rectal doses in intracavitary brachytherapy of gynecological malignancies: comparison of two dosimetric methods. *Radiother Oncol* 2001;58:37-41.
5. Serkies K, Dziadziuszko R, Jassem J. Chemotherapy with mitomycin C, ifosfamide and cisplatin for recurrent or persistent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1155-6.

Dodatkowym załącznikiem jest praca poglądowa dotycząca roli chemioterapii w skojarzonym leczeniu chorych na raka szyjki macicy.

6. Serkies K, Jassem J. Chemotherapy in the primary treatment of cervical carcinoma. *Crit Rev Oncol Hemat* 2005;54:197-208.

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

BT	- brachyterapia
CDDP	- cisplatyna
CHRT	- chemioradioterapia
CTC	- <i>Common Toxicity Criteria</i> – skala oceny odczynów radioterapii i chemioterapii
DFS	- <i>disease-free survival</i> – czas przeżycia bez nawrotu
DSS	- <i>disease-specific survival</i> – czas przeżycia związany z chorobą
DVH	- <i>dose volume histogram</i> - histogram rozkładu dawki w objętości
EBRT	- <i>external beam radiotherapy</i> - napromienianie wiązką zewnętrzną
EORTC	- <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ESTRO	- <i>European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i>
FIGO	- <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GEC	- <i>Groupe Europeen de Curietherapie</i>
GOG	- <i>Gynecologic Oncology Group</i>
G	- <i>grade</i> - stopień zróżnicowania raka
Hb	- hemoglobina (pHb – stężenie oznaczone w czasie rozpoczynania radioterapii)
HDR	- <i>high dose rate</i> - wysoka moc dawki
ICRU	- <i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
IMRT	- <i>intensity-modulated radiotherapy</i> – napromienianie z modulacją intensywności wiązki
LC	- <i>local control</i> - wyleczenie miejscowe
LDR	- <i>low dose rate</i> - niska moc dawki
LENT SOMA	- <i>Late Effects of Normal Tissue Subjective Objective Management Analytic</i> – system oceny późnych odczynów popromiennych
MFS	- <i>metastases-free survival</i> – czas przeżycia bez przerzutów odległych
NED	- <i>no evidence of disease</i> – brak cech nowotworu
NS	- brak znamienności statystycznej
OTT	- <i>overall treatment time</i> - całkowity czas leczenia
OS	- <i>overall survival</i> - przeżycie całkowite
PDR	- <i>pulsed-dose-rate</i> - brachyterapia pulsacyjna
PFS	- <i>progression-free survival</i> – czas do progresji nowotworu
RFS	- <i>relapse-free survival</i> – czas do wznowy
RM	- rezonans magnetyczny
RT	- radioterapia
RTOG	- <i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
target	- obszar objęty dawką promieniowania
TK	- tomografia komputerowa

1. WPROWADZENIE

Rak szyjki macicy jest w świecie piątym co do częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet (po raku piersi, płuca, jelita grubego i trzonu macicy). Liczba zachorowań na raka szyjki macicy w skali świata maleje. Wprowadzenie masowych cytologicznych badań przesiewowych spowodowało w większości rozwiniętych krajów istotne zmniejszenie częstości występowania inwazyjnego raka szyjki macicy, a także zwiększenie udziału rozpoznań tego nowotworu we wczesnym stadium choroby. W konsekwencji notuje się również znaczne obniżenie wskaźnika umieralności.

Polska należy do państw o średniej zachorowalności na nowotwory, natomiast zachorowalność i umieralność z powodu raka szyjki macicy należy w naszym kraju nadal do najwyższych w Europie. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2003 roku rak szyjki macicy był w Polsce piątym (po raku piersi, jelita grubego, płuca oraz trzonu macicy) co do częstości nowotworem występującym u kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności w roku 2003 wynosił – 12,3/100.000 kobiet) (214). Od początku lat 1970. w Polsce obserwuje się obniżanie się umieralności z powodu raka szyjki macicy, jest ono jednak znacznie wolniejsze niż w krajach Europy Zachodniej.

1.1. Leczenie raka szyjki macicy

Metodami leczenia wczesnych, inwazyjnych postaci raka szyjki macicy: I, IIA, oraz wybranych postaci IIB wg klasyfikacji FIGO pozostają radioterapia, doszczętny zabieg operacyjny lub ich skojarzenie. Porównywalną skuteczność chirurgii i radioterapii w tych stadiach wykazano w licznych pracach retrospektywnych oraz w wielośrodkowym włoskim badaniu III fazy, obejmującym chore w stopniu zaawansowania IB-IIA (118).

Rozszerzone usunięcie macicy i węzłów chłonnych miednicy pozostaje standardowym sposobem operacyjnego leczenia większości przypadków wczesnego inwazyjnego raka szyjki macicy. Wykonywane zabiegi różnią się zakresem, techniką i dostępem operacyjnym - drogą brzuszną lub pochwową, a w ostatnich latach również laparoskopowo (168). W wybranych przypadkach rozważa się obecnie zabiegi z pozostawieniem węzłów chłonnych miednicy, a w rakach o cechach mikroinwazji – zabiegi operacyjne z oszczędzeniem jajników oraz macicy (192).

Niezależnymi czynnikami zwiększonego ryzyka nawrotu raka szyjki macicy są: obecność przerzutów do węzłów chłonnych miednicy, naciekanie przymaciczy oraz obecność komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego, a według niektórych autorów - również

zajęcie przestrzeni naczyniowych przez nowotwór, duży wymiar guza szyjki, głębokie naciekanie raka (32), a także jego gruczołowa postać (92). U chorych z wymienionymi czynnikami po leczeniu operacyjnym stosowane jest leczenie uzupełniające. Wskazania do postępowania pooperacyjnego oraz jego rodzaj (napromienianie, chemioterapia lub obie te metody w skojarzeniu i w różnej kolejności) pozostają przedmiotem dyskusji ponieważ leczenie to zwiększa ryzyko objawów niepożądanych.

Radioterapia, obecnie stosowana na ogół w skojarzeniu z podawaniem cisplatyny, stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego wczesnego raka szyjki macicy, oraz jest metodą z wyboru w radykalnym leczeniu miejscowo zaawansowanych postaci nowotworu.

Rola chemioterapii w radykalnym leczeniu raka szyjki macicy stała się przedmiotem zainteresowania w latach 1960. Według danych amerykańskich w 1984 roku 6,9%, w 1990 roku 24,8%, a w roku 1999 – 63% chorych na raka szyjki macicy otrzymywało chemioterapię w skojarzeniu z chirurgią i/lub radioterapią (38,176). Chemioterapia znalazła zastosowanie zarówno jako leczenie poprzedzające lub uzupełniające leczenie miejscowe, jak i w skojarzeniu z równoczesnym napromienianiem. Po opublikowaniu wyników pięciu kolejnych badań randomizowanych z losowym doбором chorych, które wykazały istotną poprawę wyników leczenia mierzoną czasem do progresji nowotworu oraz przeżycia całkowitego w wyniku dodania chemioterapii do wyłącznej lub pooperacyjnej radioterapii (9-13), chemioradioterapia znalazła rutynowe zastosowanie w większości przypadków inwazyjnego raka szyjki macicy. Korzyści stosowania tej metody potwierdzono w metanalizie (62,63), jakkolwiek dowody kliniczne dotyczące jej roli w przypadkach zaawansowanych (>IIB) są mniej jednoznaczne (41,42,134). Nieustalone pozostają dotychczas także optymalna sekwencja, rodzaj oraz schemat chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z radioterapią.

Drugą strategią skojarzonego leczenia chorych na raka szyjki macicy jest chemioterapia poprzedzająca zabieg operacyjny. Skuteczność tej metody wykazano w trzech badaniach randomizowanych obejmujących chore w stopniu zaawansowania I–III (8,178,179). Największą korzyść ze stosowania indukcyjnej chemioterapii, w porównaniu z wyłączną radioterapią obserwowano u chorych w stopniu IB2 do IIB (8). Poprawy wyników leczenia przy stosowaniu indukcyjnej, przedoperacyjnej chemioterapii w porównaniu z radioterapią nie wykazano jednakże w innych badaniach, w tym badaniu randomizowanym, obejmującym chore w stopniu zaawansowania IB-IIA (20).

W trzech badaniach III fazy (18,111,202) oceniono rolę chemioterapii w uzupełnieniu leczenia operacyjnego stosowanego jako jedyna metoda lub przed napromienianiem. Żadne z tych badań nie wykazało korzyści ze stosowania tej formy chemioterapii, jednak obejmowały

one niewielkie grupy chorych. W analizie retrospektywnej odnotowano zmniejszenie ryzyka przerzutów przy jednoczesnym wzroście ryzyka nawrotu miejscowego raka szyjki u chorych poddanych pooperacyjnej chemioterapii w porównaniu z grupą poddaną pooperacyjnej radioterapii, oraz podobny całkowity czas przeżycia przy użyciu obu metod (89).

Chemioterapia raka szyjki macicy jako jedyna metoda jest stosowana w paliatywnym leczeniu niepowodzeń miejscowych po radioterapii i/lub leczeniu operacyjnym oraz u chorych z uogólnionym nowotworem. Cisplatyna, która pozwala uzyskać ok. 19% obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych, pozostaje podstawowym i najczęściej stosowanym cytostatykiem w tym nowotworze. Skojarzenie cisplatyny z lekami nowej generacji, takimi jak paklitaksel, winorelbina i topotekan, pozwala uzyskać znacznie wyższe odsetki remisji nowotworu, ale czas trwania remisji choroby jest nadal krótki – nie przekracza na ogół kilku miesięcy. Ponadto, zastosowanie leków nowej generacji nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego. Jedynie w opublikowanym w 2005 roku, badaniu III fazy GOG (124) uzyskano istotne - niemal 3-miesięczne wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych cisplatyną w skojarzeniu z topotekaniem w porównaniu z grupą poddaną monoterapii cisplatyną.

1.2. Napromienianie

Napromienianie w raku szyjki macicy, w formie leczenia dojamowego z użyciem ^{226}Ra , zastosowano po raz pierwszy w 1903 roku. W ciągu następnych lat brachyterapię zaczęto łączyć z napromienianiem wiązką zewnętrzną. Od lat 1950. w teleterapii powszechnie zaczęto stosować aparaty megawoltażowe, a od końca lat 1980. podstawowym wyposażeniem wszystkich ośrodków stały się przyśpieszacze liniowe (104,116). Według raportu FIGO, obejmującego chore leczone w latach 1996-1998, na całym świecie wyłączną radioterapię otrzymywało odpowiednio 13%, 65% oraz 75 - 90% chorych na raka szyjki w stopniu I, II oraz III (7). Równocześnie 25% chorych w I stopniu otrzymywało radioterapię w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego.

Wprowadzone w latach 1960. pooperacyjne napromienianie chorych na raka szyjki macicy upowszechniło się po opublikowaniu pierwszego doniesienia wskazującego na niższy odsetek wznów w obrębie miednicy i pochwy pod wpływem tej formy leczenia (68). Poprawę wyników leczenia pod wpływem pooperacyjnego napromieniania, mierzoną częstością występowania nawrotów miejscowych i czasem do nawrotu choroby, szczególnie u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, wykazano w szeregu prac retrospektywnych, ale jej wpływ na czas przeżycia pozostawał niejasny (32,101,112,194). Rola napromieniania w uzu-

pełnieniu zabiegu operacyjnego była przedmiotem nielicznych prospektywnych badań randomizowanych (18,111,173,184,202), z których tylko jedno objęło względnie dużą liczbę chorych (173,184). W badaniu tym, obejmującym 277 chore z co najmniej dwoma spośród niekorzystnych rokowniczo czynników: naciek powyżej 1/3 podścieliska, zatory z komórek raka w naczyniach, duża średnica guza szyjki (w ocenie klinicznej), uzyskano istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu raka w grupie poddanej pooperacyjnej radioterapii, jednakże bez zwiększenia udziału 5-letnich przeżyć całkowitych.

Brachyterapia pozwalająca podwyższyć dawkę na błonę śluzową pochwy do 70-80 Gy stanowi powszechnie stosowany element pooperacyjnej radioterapii, ale zasadność jej stosowania w uzupełnieniu teleterapii nie została nigdy potwierdzona w badaniu z losowym doborem chorych. W przytoczonych powyżej badaniach III fazy oceniających rolę pooperacyjnej radioterapii stosowano wyłącznie teleterapię. Amerykańskie Towarzystwo Brachyterapii zaleca tę metodę jedynie u chorych po radykalnym zabiegu, u których stwierdzono głębokie naciekanie raka, zajęcie naczyń i/lub dodatnią linię cięcia w pochwie, oraz u chorych po niedoszczętnym zabiegu (143).

Wyłączna radioterapia jest powszechnie stosowaną metodą radykalnego leczenia inwazyjnych postaci raka szyjki macicy. Obejmuje ona napromienianie wiązką zewnętrzną oraz brachyterapię dojamową, pozwalającą podwyższyć dawkę w okolicy guza pierwotnego. Całkowity czas napromieniania nie powinien przekraczać 8 tygodni. Stosowanie obu elementów radioterapii – brachy- i teleterapii istotnie poprawiło udział miejscowych wyleczeń oraz czas przeżycia chorych, ale równocześnie zwiększyło ryzyko powikłań (104,116,130). Obecnie powszechnie stosuje się technikę brachyterapii ze zdalnym wprowadzaniem źródeł radioaktywnych do przewodnic umieszczonych w narzędzie rodnym (system *after loading*).

W brachyterapii raka szyjki macicy stosuje się źródła o niskiej (LDR) lub wysokiej (HDR) mocy dawki (130,143,145). Ta ostatnia technika (typowa moc dawki 2-3 Gy/min) jest obecnie coraz częściej stosowana, ponieważ można ją przeprowadzić w warunkach ambulatoryjnych. Dodatkowo krótki czas leczenia pozwala na utrzymanie stałej pozycji przewodnic w czasie leczenia. Nową techniką, która łączy korzyści radiobiologiczne LDR (podobny jest czas leczenia) z nowoczesną techniką aparatów HDR jest brachyterapia pulsacyjna (PDR) (5).

Kolejność stosowania oraz wysokość dawek obu składowych radioterapii oraz wysokość dawki teleterapii przed leczeniem śródjamowym pozostają przedmiotem dyskusji (162) i w praktyce bywają określane indywidualnie.

W celu optymalizacji leczenia wiązką zewnętrzną stosuje się szereg sposobów obejmujących planowanie z użyciem TK, techniki konformalne pozwalające na wprowadzenie

indywidualnych osłon i ostatnio - napromienianie z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT). Techniki te pozwalają zmniejszyć objętość zdrowych tkanek objętych pełną dawką (80,167), a równocześnie zapewniają objęcie względnie jednorodną dawką całego zaplanowanego obszaru napromieniania. Wstępne dane sugerują zmniejszenie ryzyka późnych odczynów jelitowych przy zastosowaniu IMRT (140), co ma szczególne znaczenie przy kojarzeniu radioterapii z chemioterapią (12).

Spośród szeregu czynników klinicznych i terapeutycznych największy wpływ na wyniki napromieniania mają: stopień zaawansowania raka oraz wielkość podanej dawki (Tabela 5, załącznik 2).

Poza doskonaleniem parametrów techniczno-fizycznych oraz dozymetrycznych napromieniania, próby poprawy wyników radioterapii raka szyjki macicy obejmują stosowanie schematów radioterapii o skróconym całkowitym czasie leczenia oraz z użyciem niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowania dawki. Podejmowane są również działania korygujące negatywny wpływ niedokrwistości oraz próby zwiększenia efektu letalnego promieniowania. Spośród tych ostatnich udokumentowany wpływ na wyniki leczenia mają napromienianie w warunkach hipertermii (219) oraz kojarzenie radioterapii z chemioterapią (62,63,100,136,164,172,213).

Całkowity czas leczenia napromienianiem

W czasie standardowej, frakcjonowanej radioterapii, po upływie 2 do 4 tygodni leczenia, pojawia się zwykle zjawiska przyspieszonej repopulacji komórek nowotworowych. Uzasadnione wydaje się zatem podwyższenie całkowitej dawki dla zrekompensowania wzrostu frakcji klonogennych komórek guza. Może się to jednak wiązać z przekroczeniem dawek akceptowalnego ryzyka odczynów popromiennych ze strony sąsiadujących tkanek zdrowych.

Niekorzystne znaczenie wydłużonego czasu radioterapii wykazano w wielu nowotworach (29,106,147). Wyniki tych prac były podstawą wprowadzenia skróconych schematów hiperfrakcjonowanego oraz ciągłego napromieniania. Wyższą skuteczność tej metody w porównaniu do konwencjonalnego frakcjonowania dawki stwierdzono w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz rakach regionu głowy i szyi (34,181,187). Jednocześnie skrócenie czasu radioterapii wiązało się ze wzrostem ryzyka objawów niepożądanych (129,181).

Niekorzystny wpływ przedłużonego czasu radioterapii chorych na raka szyjki macicy wykazano w szeregu prac retrospektywnych. Obejmowały one chore w różnych stopniach zaawansowania, napromienianych wiązką zewnętrzną w skojarzeniu z brachyterapią LDR lub HDR w różnej sekwencji, w czasie 4-6 tygodni (52) lub dłuższym – 7-9 tygodni

(47,61,157,163) (Tabela 1, załącznik 1). Każdy dodatkowy dzień radioterapii powyżej 30 dni obniżał szansę wyleczenia miejscowego o około 1% (52). Negatywny wpływ przedłużonego czasu radioterapii na wyleczenie miejscowe dotyczył głównie zaawansowanej choroby nowotworowej (23,115).

Z kolei skrócenie czasu radioterapii poprzez napromienianie przez 7 dni w tygodniu (bez przerw weekendowych) oraz zmniejszenie planowanych przerw w leczeniu wydaje się nie mieć istotnego wpływu na wyniki leczenia (43,132).

Dotychczas rola całkowitego czasu radioterapii raka szyjki macicy nie była przedmiotem badań randomizowanych. Badania takie utrudnia różnorodność stosowanych mocy dawek brachyterapii, technik, dawek całkowitych i schematów ich podawania. Dodatkowe znaczenie może mieć sekwencja teleterapii i brachyterapii (162).

Najczęstszymi przyczynami przerw w radioterapii raka szyjki macicy są dni urzędowo wolne od pracy oraz przerwy pomiędzy brachyterapią i teleterapią, a także ostre odczyny popromienne oraz przerwy techniczne (21,43,52). Te ostatnie (awarie, przeglądy serwisowe aparatów terapeutycznych) są jednak zwykle krótkie (2–3-dniowe), podobnie jak przerwy sobotnio-niedzielne.

Sposoby skrócenia czasu trwania radioterapii raka szyjki macicy poprzez hiperfrakcjonowanie dawki, zmniejszenie planowanych przerw w leczeniu oraz włączenie brachyterapii w cykl leczenia wiązką zewnętrzną, były dotychczas przedmiotem nielicznych doniesień (26,43,46,97,132) (tabela 2, załącznik 1).

Znaczenie stężenia hemoglobiny (Hb) u chorych napromienianych z powodu raka szyjki macicy

Niedokrwistość jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń towarzyszących chorobie nowotworowej, występującym u około jednej trzeciej ogółu chorych (16). W raku szyjki macicy, któremu często towarzyszy krwawienie z dróg rodnych, obniżenie stężenia Hb stwierdza się nawet u 76% chorych (74). Negatywne rokownicze i predykcyjne znaczenie obniżonego stężenia Hb wykazano u chorych napromienianych z powodu raka szyjki macicy, raka płuca, raków regionu głowy i szyi oraz gruczołu krokowego, i chłoniaków (36). Związana z niedokrwistością obniżona zdolność transportu tlenu może powodować istotne obniżenie jego ciśnienia parcjalnego w guzie nowotworowym i w efekcie zmniejszać promienio-wrażliwość komórek nowotworowych w obszarach o niskim utlenowaniu. Zjawisko efektu tlenowego ma istotne znaczenie kliniczne, bowiem dla uzyskania skutku biologicznego ob-

serwowanego w tkankach dobrze utlenowanych, w warunkach silnego niedotlenienia trzeba użyć 2,5-3 krotnie wyższych dawek promieniowania.

Najczęściej ocenianym wykładnikiem niedokrwistości jest stężenie początkowe Hb (pHb), to jest stężenie oceniane w momencie rozpoczęcia radioterapii. Pierwsze doniesienie o negatywnym wpływie niedokrwistości w raku szyjki macicy opublikowano w 1965 roku (44). Obserwację tą potwierdzono w kolejnych retrospektywnych pracach, w których jako punkt odcięcia przyjmowano różne wartości Hb (Tabela 4, załącznik 2). Niezależne znaczenie rokownicze obniżonego stężenia pHb potwierdzono jednak tylko w części doniesień (58,69,87,156,223). W innych pracach, w tym także obejmujących inne lokalizacje nowotworu (60,67,94,123,128,148) zmiany stężenia Hb w trakcie radioterapii miały większe znaczenie rokownicze niż wyjściowe stężenie Hb. Wykazano rokownicze znaczenie średniego tygodniowego stężenia Hb w czasie leczenia, przy czym obniżenie tej wartości poniżej 12 g/dL wiązało się z istotnie krótszym przeżyciem całkowitym, niezależnie od tego czy wartość pHb była powyżej czy poniżej 12 g/dL (67).

Pomimo że rak szyjki macicy jest jednym z najczęstszych nowotworów, wiedza dotycząca optymalnego stężenia Hb w czasie radioterapii oraz postępowania terapeutycznego w przypadku niedokrwistości (wskazań, czasu rozpoczęcia i trwania oraz sposobu podwyższenia stężenia Hb) jest niewielka i pochodzi głównie z badań retrospektywnych. Biorąc pod uwagę stopień utlenowania raka szyjki macicy, w czasie radioterapii, optymalne wydają się być stężenia Hb w zakresie 12-14 g/dL (221). W pracach klinicznych wykazano w raku szyjki macicy podobne wyniki leczenia u chorych ze średnim tygodniowym stężeniem Hb wynoszącym 13 g/dL w porównaniu do chorych z średnim stężeniem Hb powyżej tej wartości (67).

Zastosowanie allogenicznych przetoczeń masy erytrocytarnej (ME) u chorych z niedokrwistością pozwala uzyskać wzrost stężenia Hb oraz usunięcie lub znaczne zmniejszenie klinicznych objawów niedokrwistości. Wpływ przetaczania ME na rokowanie chorych i poprawę jakości życia jest jednak ciągle niejasny (50,60,67,94,156,177,203,222).

Gorszy przebieg kliniczny raka szyjki macicy u chorych, u których stosowano ME najprawdopodobniej związany jest z innymi niekorzystnymi czynnikami występującymi w tej grupie. W wielu pracach (14,44,51,105) wykazano odwrotną zależność pomiędzy zaawansowaniem raka lub wielkością guza szyjki macicy a stężeniem Hb. Według niektórych autorów brak poprawy wyników leczenia raka szyjki pod wpływem rutynowego stosowania ME może wskazywać na niezależne znaczenie rokownicze niedokrwistości (177). Sugeruje się, że pewne znaczenie może mieć także immunosupresyjne działanie allogenicznej ME (76).

Mimo potencjalnego znaczenia rokowniczego i implikacji terapeutycznych, znaczenie przetoczeń ME w celu podwyższenia stężenia Hb do wartości prawidłowych (>12 g/dL) u chorych napromieniowanych z powodu raka szyjki macicy było przedmiotem tylko jednego, przeprowadzonego w latach 1980. badania III fazy (14) obejmującego 132 chore na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy (do badania włączano chore ze stężeniem Hb wynoszącym ≥ 12 g/dL). Wykazane w tym badaniu zmniejszenie, pod wpływem stosowania ME, ryzyka nawrotów raka w miednicy ma, zdaniem autorów, świadczyć o korzystnym wpływie tej interwencji na skuteczność radioterapii (13). Jednakże, z powodów metodologicznych (brak stratyfikacji, chore w ramieniu kontrolnym z Hb <10 g/dL ze względów etycznych otrzymywały ME) i przedwczesne zamknięcie, wartość tego badania jest kwestionowana (51).

Wprowadzenie do praktyki klinicznej ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny pozwala uniknąć niebezpieczeństw związanych z przetoczeniem preparatów krwi (immunizacja, niebezpieczeństwo zakażenia). Skuteczność erytropoetyny w podnoszeniu stężenia Hb i uzyskaniu poprawy jakości życia chorych z niedokrwistością, jak również związane z tą formą leczenia zmniejszenie liczby przetoczeń preparatów krwi, wykazano również u chorych na raka szyjki macicy (37). Z drugiej strony leczenie to jest bardzo kosztowne i budzi wątpliwości odnośnie bezpieczeństwa u chorych na nowotwory (1,78,98,121), zatem konieczne jest opracowanie szczegółowych wskazań do jego stosowania (10,166).

Złożony i nie w pełni ustalony jest związek pomiędzy stężeniem Hb chorych a wynikami radioterapii raka szyjki macicy. Nadal otwarte pozostaje, stawiane już przed 20 laty pytanie, czy gorszy przebieg raka szyjki macicy w przypadkach niskiego stężenia Hb związany jest z samą chorobą, czy gorszą odpowiedzią guza na leczenie (13).

Związek między stężeniem Hb a stopniem utlenowania komórek raka szyjki macicy jest przedmiotem nielicznych opracowań, a ich wyniki są niejednoznaczne. W badaniach doświadczalnych i klinicznych tylko w połowie przypadków wykazano wzrost utlenowania guza szyjki pod wpływem transfuzji (99,109). Nie stwierdzono zależności pomiędzy ciśnieniem parcjalnym tlenu w guzie a stężeniem Hb (51,105). Istnieją także doniesienia wskazujące na różny stopień utlenowania komórek raka szyjki przy różnych stężeniach Hb (221). Dysproporcje pomiędzy wysokim stężeniem Hb i niskim utlenowaniem komórek raka szyjki macicy autorzy tłumaczą zaburzeniami perfuzji związanymi ze wzrostem lepkości krwi towarzyszącej wysokiemu stężeniu Hb.

Istotnym zagadnieniem w świetle coraz szerszego stosowania leczenia skojarzonego staje się predykcyjne znaczenie niedokrwistości u chorych otrzymujących chemioterapię. Wstępne wyniki wykazały wysoką szansę wyleczenia miejscowego przy stosowaniu skoja-

rzanej chemioradioterapii u chorych ze stężeniem Hb >11 g/dL w trakcie leczenia (148). Wydaje się, że złożony mechanizm niekorzystnego wpływu niedokrwistości u chorych poddanych chemioterapii jest podobny do występującego podczas radioterapii (218). Wpływ niedokrwistości na farmakokinetykę leków cytostatycznych jest dotychczas mało poznany.

Można mieć nadzieję, że nowych informacji na temat mechanizmów zależności pomiędzy stężeniem Hb i utlenowaniem guza a skutecznością miejscową oraz wynikami radykalnej chemioradioterapii dostarczą wyniki prowadzonych obecnie badań klinicznych z udziałem erytropoetyn.

1.3. Chemioterapia stosowana w skojarzeniu z radioterapią

Cisplatyna i 5-fluorouracyl, których radiouczulające działanie udokumentowano w badaniach *in vitro* i w klinice, należą do najczęściej stosowanych cytostatyków w chemioradioterapii raka szyjki macicy. Oprócz działania radiouczulającego cytostatyków w skojarzeniu z radioterapią, istotne jest również ich niezależne systemowe działanie. Stwierdzono mniejszą częstość rozsiewu raka szyjki macicy u chorych poddanych skojarzonemu leczeniu z udziałem cisplatyny (41,63), w tym u chorych napromienianych w skojarzeniu z mitomycyną (171), w porównaniu do chorych otrzymujących wyłączną radioterapię. Z kolei u chorych poddanych indukcyjnej wielolekowej chemioterapii z udziałem cisplatyny nie wykazano zmniejszenia częstości odległych przerzutów (201).

Pierwsze badania III fazy obejmujące chemioradioterapię raka szyjki macicy z udziałem mizonidazolu oraz hydroksymocznika nie wykazały wyższości leczenia skojarzonego nad wyłączną radioterapią. Ponadto leczenie to, szczególnie z udziałem mizonidazolu, obarczone było nasilonymi objawami niepożądanymi (86,190,193). W pierwszych pracach nie wykazano także korzyści z jednoczesnego stosowania napromieniania i cisplatyny (216). Mimo to, skojarzona chemioradioterapia, najczęściej z udziałem hydroksymocznika, stała się postępowaniem rutynowym w niektórych, zwłaszcza amerykańskich, ośrodkach.

Optymalny dobór cytostatyków oraz schematów podawania chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią raka szyjki macicy nie jest dotąd ustalony. Tylko w jednym z pięciu ostatnio opublikowanych pozytywnych badań randomizowanych porównano różne schematy skojarzonego leczenia z udziałem cisplatyny. W badaniu tym wykazano wyższą toksyczność hematologiczną oraz jelitową skojarzenia cisplatyny i 5-fluorouracylu oraz hydroksymocznika w porównaniu z wyłączną cisplatyną podawaną raz w tygodniu (172). Równocześnie skuteczność obu schematów chemioterapii była podobna. Wynik tego badania był podstawą rutynowego wprowadzenia w 1999 roku w Klinice Onkologii i Radioterapii Akademii Medycy-

nej w Gdańsku cotygodniowych wlewów cisplatyny w uzupełnieniu dotychczas stosowanych schematów radioterapii raka szyjki macicy.

Obiecujące są próby kojarzenia w przypadkach raka szyjki macicy trzech metod leczenia: radioterapii, chemioterapii z udziałem cotygodniowych wlewów cisplatyny i hipertermii (91).

Interesującym zagadnieniem jest poszukiwanie molekularnych czynników predykcyjnych odpowiedzi na chemioterapię (197). Ich lepsze poznanie stwarza nadzieję na identyfikację chorych, które mogą odnieść korzyść z poszczególnych schematów chemioradioterapii. Trwają także próby wprowadzenia do leczenia skojarzonego nowych środków cytostatycznych wykorzystujących molekularne mechanizmy kancerogenezy (terapia celowana).

1.4. Odczyny popromienne

Napromienianie zawsze związane jest z pewnym ryzykiem odczynu popromiennego. Ostre odczyny popromienne w większości przypadków mają przejściowy charakter, łatwo poddają się leczeniu i najczęściej ustępują wkrótce po zakończeniu radioterapii. Mogą one jednak stwarzać konieczność zastosowania przerw w leczeniu i w konsekwencji przedłużyć jego czas, a niekiedy wręcz uniemożliwić podanie planowanej dawki. W wyjątkowych przypadkach stanowią one zagrożenie życia. Późne odczyny popromienne mogą być związane z uporczywymi i długotrwałymi dolegliwościami. Interesującym i rzadko poruszonym zagadnieniem, jest związek pomiędzy ostrymi i późnymi odczynami (155,210).

Wprowadzenie nowych technik napromieniania (radioterapia konformalna, modulacja intensywności wiązki promieniowania), niestandardowe frakcjonowanie dawki oraz kojarzenie radioterapii z chemioterapią stwarzają możliwości bardziej agresywnego leczenia, co jednak może zwiększyć ryzyko odczynów popromiennych.

W ocenie odczynów popromiennych stosuje się różne systemy, co poza utrudnieniem analiz porównawczych, obrazuje ich niedoskonałości, np. nieuwzględniania czasu trwania i dynamiki zmian nasilenia odczynów. W badaniach retrospektywnych, poza oceną toksyczności hematologicznej i innych parametrów ilościowych czynności narządów, prawidłowa ocena odczynów może być trudna.

Stworzony dla celów badań prospektywnych system LENT SOMA, uwzględniający m. in. ocenę subiektywną poszczególnych odczynów, okazał się przydatny także w nowotworach ginekologicznych (28). System ten wydaje się być jednak zbyt rozbudowany na potrzeby codziennej praktyki klinicznej. Korzyści oceny odczynów popromiennych według systemu

Common Toxicity Criteria (CTC) obejmują możliwość badania zarówno toksyczności związanej z chemioterapią, jak i radioterapią (127).

W analizach porównawczych odczynów popromiennych istotne znaczenie może mieć również sposób przedstawiania danych. Do oceny odczynów późnych, w celu uniknięcia niedoszacowania analizowanych zdarzeń, zaleca się stosowanie aktualizowanego ryzyka odczynu, a nie podawanie ich częstości (154). Z drugiej strony, w przypadku grup chorych o wysokiej umieralności, metoda Kaplana-Meiera niesie niebezpieczeństwo przeszacowania częstości późnych odczynów (15,127).

Nasilenie odczynów ostrych u chorych napromienianych na miednicę jest związane z szeregiem czynników klinicznych (Tabela 3, załącznik 1). Obiecujące są próby stosowania czynników radioprotekcyjnych np. amifostyny, której główne ochronne działanie obejmuje zmniejszenie uszkodzenia popromiennego błon śluzowych, w tym błony śluzowej odbytnicy (107), oraz zapobieganie nefrotoksyczności wywołanej przez pochodne platyny. Wstępne badanie obejmujące chore na raka szyjki macicy poddane chemioradioterapii z udziałem cisplatyny potwierdziły wybiórcze działanie ochronne amifostyny na zdrowe tkanki (55). Przedmiotem obaw jest natomiast potencjalne działanie ochronne tego leku w stosunku do komórek nowotworowych.

Intensyfikacja leczenia napromienianiem poprzez dodanie chemioterapii zwiększa ryzyko wystąpienia i nasilenia wczesnych odczynów popromiennych. Wykazano 2-krotny wzrost częstości leukopenii oraz odczynów jelitowych w stopniu 3. i 4. podczas leczenia skojarzonego w porównaniu z wyłączną radioterapią (63,103), oraz brak istotnego wpływu dodania chemioterapii na częstość występowania niedokrwistości (63,103,127). Toksyczność skojarzonego leczenia bardzo rzadko powodowała przerwy w radioterapii, zdarzało się to natomiast w leczeniu pooperacyjnym (127,164).

W ostatnich latach zwraca się większą uwagę na jakość życia chorych wyleczonych z nowotworu, stąd wzrasta zainteresowanie późnymi odczynami popromiennymi, które ujawniać się mogą nawet po wielu latach od zakończenia leczenia. W wielu pracach nie wykazano wpływu całkowitego czasu konwencjonalnej radioterapii na ryzyko późnych odczynów popromiennych (52,155,159,163). W opracowaniach zbiorczych nie odnotowano istotnego nasilenia późnych odczynów u chorych poddanych chemioradioterapii (najczęstsze odczyny dotyczyły pęcherza oraz jelit) (63,127). Również, podobny (14%) skumulowany 5-letni odsetek odczynów późnych w stopniu ≥ 3 ujawniono w opublikowanej w 2004 roku ostatecznej ocenie wyników badania RTOG, w którym porównywano napromienianie miednicy w skojarzeniu z

cisplatyną i 5-fluorouracyłem z wyłączną radioterapią miednicy i obszaru węzłów zaotrzewnowych (41).

Częstość występowania odczynów popromiennych, zarówno wczesnych jak i późnych, u chorych napromienianych na obszar miednicy waha się w szerokich granicach, a dane z piśmiennictwa dotyczące zależności dawka-ryzyko odczynu ze strony pęcherza i odbytnicy są niekiedy sprzeczne. Może to mieć związek z nieprecyzyjnie oszacowaną dawką w tych narządach.

W przypadku kojarzenia napromieniania wiązką zewnętrzną z brachyterapią dawka, jaką otrzymuje punkt referencyjny (objętość referencyjna) w odbytnicy i pęcherzu, stanowi sumę dawek fizycznych podanych w wyniku zastosowania obu tych metod. W przeciwieństwie do teleterapii, gdzie rozkład dawki w obrębie napromienianej objętości jest na ogół jednorodny, w przypadku brachyterapii, z uwagi na wysoki gradient dawki, niewielkie różnice w miejscu dokonania pomiaru dawki mogą powodować znaczne różnice jej wielkości. Z tego powodu istotne jest, szczególnie w odniesieniu do odbytnicy, dokładne określenie miejsca oraz sposobu wyznaczenia dawki w tym narządzie.

W opublikowanym w 1985 roku Raporcie nr 38 ICRU zalecono sposób wyznaczenia dawki w odbytnicy na podstawie dwóch radiologicznych zdjęć lokalizacyjnych, w zaproponowanym wcześniej punkcie referencyjnym (88). Miało to na celu ujednoczenie sposobu wyznaczenia i przedstawiania dawki w tym narządzie krytycznym, a w efekcie - prawidłowe analizy porównawcze. Obowiązujący do dzisiaj Raport nr 38 budzi szereg kontrowersji; dotyczą one również sposobu wyznaczenia dawki w odbytnicy, w tym pewnej dowolności sposobu lokalizowania tylnej ściany pochwy. Ponadto, zawarte w Raporcie definicje odnoszą się do „idealnej” anatomii chorej i „idealnego” implantu.

Wykazano, że pojedynczy punkt ICRU może nie reprezentować maksymalnej dawki w odbytnicy (25,119,196,220). Obserwowano także istotnie wyższe maksymalne dawki w ścianie odbytnicy wyznaczone przy użyciu planowania TK w porównaniu z dawką wyznaczoną zgodnie z zaleceniami ICRU (198). Odnotowano ponadto istotne różnice położenia punktu ICRU (i mocy dawki w tym punkcie) w kolejnych aplikacjach brachyterapii (56,64).

Koncepcja określania dawki pochłoniętej w objętości zamiast w punkcie, zawarta również w Raporcie 38 (określanie objętości objętej izodozą referencyjną; powszechnie przyjęto izodozę 60 Gy), nie znalazła szerszego zastosowania w praktyce (169). Ponadto, w jednym dotychczas opublikowanym badaniu na ten temat nie potwierdzono związku pomiędzy objętością objętą referencyjną dawką 60 Gy a prawdopodobieństwem miejscowego wyleczenia raka szyjki macicy (66).

Stosowane obecnie planowanie trójwymiarowe (3D) z użyciem przekrojów poprzecznych uzyskanych z TK lub RM umożliwia wyznaczenie histogramów dawki w obrębie obszaru napromienianego oraz narządów krytycznych (151,209), choć nadal dokładność obrysowywania napromienianego obszaru nie jest idealna. Ujawniono znaczne różnice (szczególnie w odniesieniu do pęcherza moczowego) pomiędzy histogramami dawka-objętość w kolejnych aplikacjach brachyterapii HDR (77).

Znaczenie większego obszaru w obszarze mniejszych dawek, jak również objętość „krytyczna” dla poszczególnych dawek nie są znane. Dotychczas nie podjęto również badań z losowym doborem chorych celem oceny zależności pomiędzy dawką, jej obszarem a powikłaniami. Zaleca się prospektywne gromadzenie danych uzyskiwanych z histogramów dawka-objętość podczas brachyterapii raka szyjki macicy z użyciem przekrojów poprzecznych (71,144,170).

Mimo szeregu niedoskonałości, zalecenia Raportu 38 odnoszące się do określania dawki w punkcie referencyjnym stanowią prosty, powszechnie stosowany i nadal zalecany system (144,170). Szacuje się, że w 1998 roku w codziennej praktyce klinicznej dawkę w odbytnicy w punkcie ICRU określano w 55% i 84% ośrodków, stosujących odpowiednio brachyterapię LDR i HDR, a objętość referencyjną 60 Gy – odpowiednio w 18% i 51% (169). Ponadto w 27% ośrodków dawkę w odbytnicy wyznaczano w innych dodatkowych punktach, natomiast tylko 26% instytucji stosowało dozymetrię *in vivo*.

Obecnie coraz częściej dawki fizyczne w radioterapii zastępowane są biologicznymi, wyliczonymi z zastosowaniem modelu liniowo-kwadratowego (208). Obok zdolności i kinetyki naprawy uszkodzeń popromiennych napromienianych tkanek, metoda ta pozwala uwzględnić moc dawki promieniowania stosowanego w brachyterapii.

2. UZASADNIENIE PODJĘCIA BADAŃ I CELE PRACY

Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że całkowity czas radioterapii oraz stężenie Hb u chorych napromienianych z powodu raka szyjki macicy należą do czynników wpływających na wyniki leczenia. Niewiele jest doniesień dotyczących sposobów skracania czasu napromieniania, w celu ewentualnej poprawy wyników leczenia raka szyjki macicy. Nie wiadomo także czy większe znaczenie rokownicze ma początkowe stężenie Hb w momencie rozpoczęcia radioterapii, czy raczej jego zmiany, w szczególności obniżenie wartości w czasie leczenia. Odpowiedź na to pytanie miałoby znaczenie w codziennej praktyce klinicznej przy podejmowaniu działań zwiększających stężenie Hb oraz przeciwdziałających jego obniżeniu w trakcie radioterapii.

W przypadku nowotworów ginekologicznych dawka promieniowania w obrębie odbytnicy jest sumą dawek podanych w formie wiązek zewnętrznych oraz z dojamowej brachyterapii. Prawidłowe wyznaczenie dawki z brachyterapii ma istotne znaczenie kliniczne, bowiem jest podstawą zastosowania indywidualnych osłon w polu wiązki zewnętrznej lub odstąpienia od kolejnej aplikacji. Dawka ta ma również znaczenie przy ocenie wyników leczenia i dokonywaniu analiz zależności dawka-ryzyko odczynu. Prace porównujące dawki w odbytnicy wyznaczone za pomocą różnych metod są nieliczne i oparte na niewielkim materiale.

W badaniach randomizowanych wykazano nasilenie ostrych objawów niepożądanych u chorych na raka szyjki macicy poddanych skojarzonej chemioradioterapii w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie napromienianiem. Niewiele jest natomiast doniesień dotyczących wczesnej tolerancji chemioradioterapii u chorych leczonych poza badaniami klinicznymi.

Cisplatyna w monoterapii lub stosowana w schematach wielolekowych pozostaje głównym lekiem w paliatywnej chemioterapii raka szyjki macicy. Skuteczność kojarzenia cisplatyny z innymi cytostatykami takimi jak mitomycyna oraz ifosfamid była dotychczas przedmiotem tylko jednego opracowania.

Niniejsza rozprawa stanowi cykl prac dotyczących wybranych aspektów leczenia chorych na raka szyjki i trzonu macicy. Badania te obejmowały następujące zagadnienia:

1. Ocenę tolerancji i wyników przyśpieszonej radykalnej radioterapii chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy poddanych radykalnej radioterapii
2. Ocenę klinicznego znaczenia stężenia Hb przed rozpoczęciem radioterapii oraz jego zmiany w czasie radykalnej radioterapii u chorych na raka szyjki macicy
3. Ocenę wczesnej tolerancji radykalnej i pooperacyjnej radioterapii skojarzonej z cisplatiną u chorych na raka szyjki macicy
4. Ocenę porównawczą dawki w odbytnicy wyznaczonej dwiema metodami w brachyterapii śródjamowej chorych na raka szyjki lub trzonu macicy
5. Ocenę skuteczności i toksyczności trójlekowej chemioterapii z udziałem mitomycyny, ifosfamidu oraz cisplatyny w zaawansowanym raku szyjki macicy

3. SYNTETYCZNE OMÓWIENIE WYNIKÓW

Niniejszy rozdział nie zawiera szczegółowego omówienia wyników przeprowadzonych badań, ponieważ przedstawiono je w poszczególnych doniesieniach składających się na rozprawę (załączniki 1-5). W rozdziale tym uzupełniono natomiast zawartą tam dyskusję, uwzględniając niektóre, nie ujęte w pracach doniesienia, zwłaszcza te, które ukazały się już po opublikowaniu własnych prac. Przedstawiono ponadto nieopublikowane dotychczas, późne wyniki własne ciągłego napromieniania chorych na raka szyjki macicy.

Poruszane zagadnienia zostały omówione kolejno, z odniesieniem do poszczególnych prac składających się na rozprawę.

3.1. Tolerancja oraz wyniki ciągłej radioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy (załącznik 1)

Analizą objęto 30 chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania FIGO IIB lub IIIB, u których w latach 1998-1999 w Katedrze i Klinice Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku przeprowadzono prospektywne badanie kliniczne I fazy z zastosowaniem ciągłego (7 dni w tygodniu oraz bez przerw między teleterapią i brachyterapią) radykalnego napromieniania. U pierwszych 13 chorych (grupa A) stosowano dzienną dawkę frakcyjną 1,6 Gy, a u kolejnych 17 chorych - dawkę 1,8 Gy (grupa B). Planowana sumaryczna dawka w punkcie referencyjnym w grupie A i B wynosiła odpowiednio – 80 Gy i 79,6 Gy, a czas leczenia - 36 i 32 dni. Pracę tę zrealizowano w ramach grantu Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej w Wiedniu.

Niniejsze badanie stanowi jedyną dotychczas opublikowaną próbę kliniczną ciągłego przyspieszonego napromieniania nowotworu w obrębie miednicy. Dotychczas badania takie dotyczyły głównie chorych na nabłonkowe nowotwory regionu głowy i szyi oraz niedrobnokomórkowego raka płuca .

W niniejszym badaniu skrócenie leczenia udało się zrealizować zgodnie z założeniem u 11 spośród 30 chorych (37%; odpowiednio u 38% i 29% w grupie A i B). W dwóch przypadkach leczenie przerwano z powodu postępu choroby (po jednej chorej w grupie A i B). Całkowity czas leczenia wyniósł średnio 41 dni (114% planowanego) w grupie A oraz średnio 44 dni (138% planowanego) w grupie B. Wczesne odczyny popromienne obserwowano u większości chorych (83%), najczęściej ze strony jelit (77%), przy czym na częstość odczynów jelitowych miała wpływ zastosowana dawka frakcyjna (odczyny w grupie A i B wystąpiły odpowiednio u 54% i 94% chorych, $p=0,02$). Nasilenie ostrych objawów popromiennych obserwowano w większości prac z zastosowaniem skróconych schematów radioterapii, przy czym były to głównie odczyny lekkie (26,46,97,132; Tabela 2).

Częstość ostrych odczynów popromiennych związanych ze skróceniem całkowitego czasu radioterapii była w przedstawionym materiale wyższa niż w przypadku konwencjonalnej radioterapii (122,155,210), jakkolwiek rozpiętość podawanych w piśmiennictwie wyników jest znacząca.

Częstość ostrych odczynów w analizowanej grupie chorych była również wyższa od towarzyszącej leczeniu skojarzonemu z udziałem cisplatyny w materiale przedstawionym w załączniku 3. W opracowaniu zbiorczym obejmującym badania prospektywne z udziałem

chemioradioterapii raka szyjki macicy, ostre odczyny jelitowe 1. i 2. stopnia wystąpiły u 41% chorych (103).

W niniejszym badaniu w grupie poddanej ciągłej radioterapii odnotowano wysoki odsetek ostrych ciężkich odczynów popromiennych - ogółem u 40% chorych. Odczyny jelitowe (stopień 4) wystąpiły u 31% chorych napromienianych dawką frakcyjną 1,6 Gy oraz u 41% chorych leczonych dawką 1,8 Gy ($p=0,71$). W przypadku chorej, która zmarła po upływie miesiąca od zakończenia leczenia, nie można wykluczyć przyczyny jatrogennej.

Obserwowana w niniejszym badaniu częstość ciężkich ostrych odczynów popromiennych była znacząco wyższa niż przy użyciu radioterapii konwencjonalnej (39,72,102,155,160), skróconej (26,46,97,132) i skojarzonej z chemioterapią (ogółem ciężkie (stopień 3 i 4) odczyny jelitowe u 4% chorych) (103).

W opublikowanej ostatnio pracy Mayer i wsp. (132), obejmującej retrospektywną analizę porównawczą dwu schematów radykalnej radioterapii z udziałem brachyterapii HDR: leczenia sekwencyjnego, w którym brachyterapię poprzedzało napromienianie wiązką zewnętrzną, oraz „ciągłego”, w którym metodę tą stosowano w czasie teleterapii, wczesne uszkodzenie odbytnicy obserwowano znacznie częściej ($p=0,007$) u chorych poddanych leczeniu sekwencyjnemu, natomiast częstość wczesnych uszkodzeń pęcherza była niezależna od czasu trwania leczenia. Ogółem wczesne uszkodzenie odbytnicy i pęcherza obserwowano odpowiednio u 6% i 3% chorych. Należy zaznaczyć, że pomimo podobnego (35 dni) czasu leczenia, zastosowanie przerw sobotnio-niedzielnych w cytowanej pracy odróżnia tamtą metodę od zastosowanej w niniejszym badaniu.

Istotne jest, że stosowanie leczenia ciągłego w materiale własnym nie wiązało się z istotną intensyfikacją tygodniowej dawki – była ona wyższa odpowiednio tylko o 1,2 Gy i 2,6 Gy w grupie A i B w porównaniu z dawką stosowaną w naszej jednostce podczas radioterapii konwencjonalnej.

Istnieje bogate piśmiennictwo dotyczące czynników zwiększających ryzyko ostrych odczynów popromiennych towarzyszących radioterapii nowotworów miednicy. Są to jednak często analizy jednoczynnikowe, mogące prowadzić do niejednoznacznych wniosków (Tabela 3). Niewielka liczebność badanej grupy chorych poddanych ciągłemu napromienianiu nie pozwala na analizę wpływu poszczególnych zmiennych związanych z chorobą, nowotworem i z leczeniem. Istotne jest jednak, że badanie dotyczyło chorych o znacznym zaawansowaniu nowotworu, u jednej trzeciej występowała niedokrwistość i u większości zastosowano techniką dwupolową (obecnie w większości przypadków stosowana jest technika wielopolowa).

Być może lepsze poznanie czynników ryzyka wystąpienia odczynu popromiennego, mechanizmów i dynamiki odczynów popromiennych oraz zastosowanie skutecznych środków zapobiegawczych, a także wprowadzenie nowych technik napromieniania umożliwi zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań ciągłej radioterapii. Zmniejszenie o 50% ryzyka ostrych odczynów jelitowych wykazano u chorych napromienianych przy użyciu modulacji intensywności wiązki promieniowania (142). Natomiast skuteczność działania ochronne na błonę śluzową przewodu pokarmowego preparatu sukralfat nieswoiscie adsorbującego związki toksyczne nie została w pełni potwierdzona (79,149).

Patomechanizm zmian popromiennych w ścianie jelit, a także ich dynamika w trakcie radioterapii oraz po jej zakończeniu, są dotychczas słabo poznane. Nie stwierdzono zależności pomiędzy zmianami morfologicznymi w odbytnicy ocenianymi w badaniu endoskopowym i histologicznym (84). Nasilone zmiany mikroskopowe stwierdzone po 2 tygodniach napromieniania zmniejszały się pod koniec radioterapii, gdy równocześnie zmiany makroskopowe nie ulegały istotnym zmianom, a objawy kliniczne nadal narastały.

W niniejszym badaniu u 40% chorych leczenie przerwano z powodu odczynów popromiennych (u 31% napromienianych dawką dzienną 1,6 Gy oraz u 47% - dawką 1,8 Gy). Czas trwania przerw spowodowanych odczynami jelitowymi wahał się w granicach od 5 do 28 dni (mediana 12 dni). Ogółem ostre odczyny popromienne były przyczyną 71% przerw w leczeniu ciągłym. W pracach z zastosowaniem konwencjonalnej radioterapii raka szyjki macicy zła tolerancja leczenia była przyczyną 3-30% przerw w radioterapii (21,23,43).

W niniejszym badaniu w jednym przypadku przyczyną przerwy w leczeniu był nasilony odczyn skórny. Wprowadzenie wysokoenergetycznych wiązek zewnętrznych promieniowania spowodowało istotne zmniejszenie częstości skórnych odczynów popromiennych, jednak nadal obserwuje się je u części chorych napromienianych na narządy miednicy, częściej u młodszych kobiet (165).

Spośród 27 ocenianych chorych objętych analizą wyłączono dwie, u których, z powodu postępu raka, leczenie przerwano oraz chorą, która zmarła wkrótce po zakończeniu leczenia z nieznaną przyczyną. Późne jelitowe odczyny popromienne wystąpiły u 41% chorych, w tym poważne - u 7%. Późne odczyny popromienne w obrębie strony pęcherza moczowego wystąpiły u 22% chorych w tym poważne u 11%. Łącznie ciężkie późne objawy popromienne wystąpiły u pięciu chorych (19%). U jednej wczesny odczyn dotyczył skóry i u jednej jelit. W innych doniesieniach udział ciężkich późnych odczynów u chorych napromienianych w skróconym czasie zawarty był w granicach od 9 do 40% (43,46,97). W pracy Mayer i wsp. (132) późne uszkodzenia pęcherza i odbytnicy wystąpiły odpowiednio u 25% i 13% chorych, przy

czym późny odczyn jelitowy stwierdzono 2-krotnie częściej u chorych napromienianych w czasie 56 dni w porównaniu do grupy leczonej w ciągu 35 dni.

Częstość odczynów późnych, w tym ciężkich, była w niniejszym badaniu zbliżona do wartości towarzyszących konwencjonalnej radioterapii, przy czym wartości podawane w poszczególnych pracach zawarte są w szerokich granicach od 15 do 50% (23,47,123,133,138). Ciężkie odczyny jelitowe w większości prac obserwowano u 2-13% chorych (39,72,73,102,133,139,155,160,217). Według zbiorczych danych z ośrodków amerykańskich, ryzyko ujawnienia się poważnych powikłań po wyłącznej radykalnej radioterapii raka szyjki macicy wynosi w ciągu 5 lat 14% (114). Dla porównania, u chorych poddanych skojarzonej chemioradioterapii w ramach badania klinicznego przeprowadzonego przez RTOG (mediana okresu obserwacji żyjących chorych – 6,6 lat) późne odczyny stopnia 3. i 4. odnotowano u 13% chorych, a aktualizowane 5-letnie ryzyko wystąpienia ciężkiego odczynu wyniosło 14% (41).

Podobnie jak w odniesieniu do odczynów ostrych, duża rozpiętość częstości występowania późnych odczynów popromiennych w poszczególnych doniesieniach jest z jednej strony spowodowana wpływem wielu czynników ryzyka, z drugiej - niejednorodnymi kryteriami oceny odczynów. Wpływ fizycznych parametrów napromieniania (dawka całkowita i frakcyjna oraz moc dawki) na ryzyko późnych odczynów wykazano w szeregu prac, również z zastosowaniem analiz wieloczynnikowych (17,33,158,160,195,211). Na ogół nie obserwowano natomiast wyraźnego wpływu całkowitego czasu napromieniania realizowanego w typowym czasie 7-8 tygodni na ryzyko wystąpienia późnych odczynów popromiennych (21,31,52,132,155,159,163). W ostatnio opublikowanej pracy obejmującej grupę 647 chorych na raka szyjki macicy poddanych radioterapii w dawce co najmniej 60 Gy w punkcie A (mediana dawki - 76 Gy) przy 20 frakcjach teleterapii podanych w czasie nie dłuższym niż 7 tygodni (43), wykazano natomiast wzrost ryzyka wystąpienia ciężkich późnych odczynów popromiennych towarzyszących zmniejszeniu liczby dni wolnych od leczenia. W podgrupie 222 chorych leczonych w czasie 29-37 dni, aktualizowany 5-letni odsetek odczynów w 4. stopniu RTOG/EORTC (martwica lub przetoka) ze strony odbytnicy, pęcherza lub pochwy wynosił 23% w grupie chorych, u których łączne przerwy w leczeniu wynosiły 4 dni, w porównaniu do 11% w grupie z 6-10 dniami wolnymi od napromieniania ($p=0,029$). Leczenie trwające krócej niż 32 dni wiązało się z wystąpieniem odczynów 4. stopnia u 16% chorych w porównaniu z 9% u chorych poddanych radioterapii w dłuższym czasie ($p=0,005$). Równocześnie autorzy ci nie stwierdzili zależności pomiędzy występowaniem przerw w radioterapii spowodowanych wczesną toksycznością a ryzykiem wystąpienia późnego odczynu.

W niniejszym badaniu analiza przeprowadzona po upływie 5 lat obserwacji i obejmująca całą grupę chorych, wykazała 30% 5-letnich przeżyć całkowitych (9 chorych żyje, w tym 7 bez objawów choroby, pozostałe zmarły z powodu raka). Ogółem nawrót miejscowy i przetrwałe zmiany nowotworowe obserwowano u 7 chorych (23%), u 15 (50%) wystąpiły przerzuty, a u 3 (10%) niepowodzenia leczenia obejmowały zarówno nawroty w miednicy, jak i poza jej obrębem (łącznie przerzuty wystąpiły u 60% chorych). Przerzuty odległe zlokalizowane były w płucach (6 chorych), przestrzeni zaotrzewnowej, kościach i w jamie brzusznej (4 chore w każdej grupie), wątrobie (2 chore) oraz w węzłach chłonnych szyi po stronie lewej (1 chora). Udział 5-letnich całkowitych przeżyć w niniejszym badaniu jest podobny do obserwowanego (28% 5-letnich aktualizowanych przeżyć) w materiale własnym chorych w III stopniu raka szyjki macicy poddanych konwencjonalnej radioterapii (załącznik 2). Z uwagi na wspomniane wcześniej niekorzystne czynniki kliniczne w analizowanej grupie, wyniki te są nieco gorsze od większości podawanych w piśmiennictwie przy stosowaniu konwencjonalnej radioterapii (36-50% 5-letnich przeżyć całkowitych) (4,6,45,50,83,102,133,160,217). Mayer i wsp. (132) w grupie chorych napromienianych w czasie 35 dni podaje 56% 5-letnich przeżyć bez postępu choroby, w tym 71% ($p=1,0$) w grupie napromienianej w czasie dłuższym tj. 56 dni. W pracy Erridge i wsp. (43) aktualizowane 5-letnie przeżycie w całej grupie wynosiło 54% (chore w stopniu IIB i IIIB stanowiły 55% badanej populacji) i nie różniło się u chorych napromienianych w różnym czasie nieprzekraczającym 7 tygodni.

W niniejszym badaniu udział przerzutów odległych był znacznie wyższy od podawanego w piśmiennictwie wśród chorych na raka szyjki macicy w III stopniu zaawansowania (45,83,102,160). Równocześnie udział niepowodzeń miejscowych leczenia ciągłego (33%) był zbliżony do danych z piśmiennictwa (6,83,108,123,137,160) oraz uzyskanych w materiale własnym przy stosowaniu konwencjonalnej radioterapii (27,5%) (załącznik 2). Nieco niższy (17%) odsetek nawrotów w miednicy obserwowano u chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy poddanych chemioradioterapii (41). Uzyskane w niniejszej analizie odległe wyniki leczenia mogą sugerować zadowalającą miejscową skuteczność ciągłej radioterapii, jednakże w związku z wysoką liczbą zgonów z innych przyczyn w pierwszych latach obserwacji, częstość nawrotów w miednicy może być niedoszacowana. Wysoki udział przerzutów wśród ogółu niepowodzeń w przedstawionym materiale potwierdza celowość stosowania leczenia systemowego u chorych ze znacznym miejscowym zaawansowaniem raka.

Podsumowując, leczenie ciągłe – 7 dni w tygodniu oraz bez przerw pomiędzy brachy- i teleterapią u chorych na raka szyjki macicy obarczone jest wysokim odsetkiem poważnych ostrych odczynów, głównie ze strony jelit. Były one przyczyną nieplanowanych przerw w

radioterapii i w konsekwencji niezrealizowania leczenia w zaplanowanym czasie u znacznej części chorych. Jednocześnie w analizowanej grupie nie stwierdzono poprawy wyników leczenia w porównaniu do danych z piśmiennictwa oraz wyników własnych, uzyskanych przy stosowaniu konwencjonalnej radioterapii. Z tych powodów dalsze badania tego sposobu napromieniania, przy obecnym stanie wiedzy medycznej wydają się nieuzasadnione. Całkowity czas leczenia napromienianiem raka szyjki macicy pozostaje jednak nadal istotnym czynnikiem, a w codziennej praktyce klinicznej należy unikać nieuzasadnionych ważnymi przyczynami przerw w radioterapii.

Tabela 1. Wybrane prace oceniające wpływ całkowitego czasu leczenia na wyniki radykalnej radioterapii u chorych na raka szyjki macicy (analiza wieloczynnikowa)

Autor (poz. piśm.)	Stopień za- awansowania FIGO	Liczba chorych	Całkowity czas leczenia (dni)		Analizowany wskaźnik	p
			mediana	zakres		
Chatani*(21)	IIB, III	270	-	35-62	DFS LC	0,0035 0,0005
Chen*(23)	IB – IVA	257	63	-	DSS LC	0,006 0,03
Delalaye**(30)	IB – IIIB	360	45	-	EFS	0,016
Erridge (43)	IB – IIIB	647	<49	-	OS	0,588
Ferrigno*(47)	II, III	138	60	-	OS LC	0,003 0,008
Fyles (52)	I – IV	830	36	29-118	LC	0,0001
Gasińska (58)	I-III	229	90	30-210	OS DFS LC	0,019 0,0173 0,011
Giriński (60)	IIB-III	386	52	35-139	OS LC	0,001 <0,005
Karolewski (96)	IIB, III	365	-	33-108	LC	<0,05
Lanciano (115)	I – III	837	-	<42->70	OS LC	0,02 0,01
Mayer*(132)	IIA - IIIB	210	-	35 vs 56	DFS	>0,05
Perez (157)	IB – III	1224	-	<49->63	DSS LC	<0,05 0,001
Petereit (163)	IB – IIIB	209	55	21->98	OS LC	0,03 0,006
Niniejszy material	IB - IVA	453	58	32-120	DFS OS	NS NS
Yalman***(223)	IIA – IVA	257	56	25-82	DFS PFS OS	NS NS 0,031

*stosowano brachyterapię HDR, **stosowano brachyterapię HDR i LDR, ***część chorych otrzymywała dodatkowo chemioterapię, OS - czas przeżycia całkowitego, DFS - czas przeżycia bez nawrotu nowotworu, PFS - czas przeżycia bez postępu nowotworu, DSS - przeżycie związane z nowotworem, EFS - przeżycie wolne od zdarzeń związanych z nowotworem, LC - wyleczenie miejscowe

Tabela 2. Schematy wyłącznej radykalnej radioterapii raka szyjki macicy o skróconym czasie leczenia

Autor (poz. piśm.)	Liczba chorych FIGO	Schemat leczenia stosowana BT/ dawka podana	Całkowity czas leczenia (dni)	Efekt leczenia	Toksyczność leczenia	
					Wczesna	Późna
Chun (26)	31 II – III „bulky”	Częściowo hiperfrakcjonowany: 2x dz 1,5 Gy w 3-cim tyg. EBRT BT HDR 4 Gy 7x, 2x tyg / med. EBRT 53 Gy, med. BRT 28 Gy	Krótszy o 1 tydzień vs a (43 - ≥57)	LC 85%/2 l OS 87%/2 l	Brak odczynów ciężkich, większość chorych odczyn lekki (brak nasilenia a)	Odczyny lekkie 13% R vs 0% ^a
Erridge (43)	425 IB – IIIB	Zmniejszenie liczby przerw, w tym sobotnio-niedzielnym, BT w czasie EBRT, również w soboty i niedziele (leczenie częściowo ciągłe) BT LDR / ≥60 Gy p. A	<49	Brak wpływu OS, CSS	-	11% odczynów ciężkich (16% stopień 4 jeśli OTT <32 dni)
Faria (46)	23 IIIB	Hiperfrakcjonowany 1,2 Gy 2x dz 72 Gy, bez udziału BT	30 dni roboczych	-	74% odczynów miernie nasilonych, brak ciężkich	9% ciężkich odczynów jelitowych
Kavanagh (97)	20 III	W ostatnich 3 tygodniach EBRT (1,8 Gy dz) dodatkowa frakcja 1,6 Gy z pól bocznych, 3 x tyg. Bt LDR / 85-90 Gy p. A	mediana 46 (37-62)	LC NS ^b	Większość chorych, odczyny lekkie	40% odczynów ciężkich, głównie jelitowe
Mayer (132)	95 IIA – IIIB	W czasie EBRT BT HDR 6 Gy 5x, 1x tyg / 68-70 Gy p. A	35	PFS NS ^c	P NS ^b R - istotnie częściej vs c (p=0,007) d	P 25% R 13% (2x częściej vs c) [*]
Niniejszy materiał	30 IIB, IIIB	Leczenie ciągłe (1,6 lub 1,8 Gy dz) BT LDR / med. 70,4 Gy p. A	średnio 41e i 44 f	OS 30%/5 l	40% odczynów ciężkich	19% odczynów ciężkich (7% jelit, 11% pęcherza)

a - w porównaniu z radioterapią konwencjonalną (dawka frakcyjna – 1,8 Gy), b - w porównaniu z radioterapią konwencjonalną (dawka frakcyjna – 2 Gy), c - w porównaniu do podobnego schematu podanego w ciągu 56 dni, w którym BT poprzedzała EBRT, d - stopnia nasilenia odczynów nie podano, e - w grupie napromienianej dawką frakcyjną 1,6 Gy, f - w grupie napromienianej dawką frakcyjną 1,8 Gy, * nie podano stopnia nasilenia odczynu, P - odczyn ze strony pęcherza, R - odczyn ze strony odbytnicy, OS - czas całkowitego przeżycia, PFS - czas przeżycia bez postępu nowotworu, CSS - czas przeżycia związany z chorobą, LC - wyleczenie miejscowe

Tabela 3. Ważniejsze czynniki warunkujące wczesne odczyny popromienne podczas napromieniania miednicy

Czynniki ryzyka	Stwierdzono negatywny wpływ	Nie stwierdzono wpływu
Czynniki związane z chorą		
Młodszy wiek	27 ^a	165, 215
Starszy wiek	27 ^b , 90	27 ^c , 215
Choroby współistniejące (cukrzyca, nadciśnienie)	183	90, 215
Przebyty zabieg w obrębie jamy brzusznej		112
Niska masa ciała	48	215
Zapalne choroby jelit	212	188
Czynniki związane z nowotworem		
Wysoki stopień zaawansowania FIGO	154, 159	
Czynniki związane z leczeniem		
Wysoka dawka całkowita	90	195
Wysoka całkowita dawka znormalizowana radioterapii	90	
Wysoka dawka teleterapii	90	195
Dawka frakcyjna teleterapii	182	90
Duży wymiar pól wlotowych	109	
Duża objętość jelit w obszarze napromieniania	54	
Technika dwupolowa (vs czteropolowa)		90
Stosowanie rozszerzonych pól	174	
Stosowana energia w teleterapii	165 ^d	
Wysoka dawka brachyterapii HDR	95,132	
Wysoka moc dawki brachyterapii	90,146	
Radioterapia konwencjonalna (vs konformalna/IMRT)	142	141 ^c
Teleterapia + brachyterapia vs wyłączna teleterapia lub brachyterapia	90	
Sekwencja tele- i brachyterapii		132, 159
Schematy przyspieszonej radioterapii	97	
Schematy hiperfrakcjonowane	97	26
Całkowity czas radioterapii	52, 157, 163	21, 132
Dodanie chemioterapii do napromieniania	125	17
Dodanie hipertermii do napromieniania		75

a - dotyczy nudności/wymiotów i odczynu skórniego

b - (tendencja statystyczna) dotyczy biegunki

c - dotyczy odczynu ze strony pęcherza

d - wzrost ryzyka odczynu wczesnego przy stosowaniu energii <10 MV vs ≥10 MV w teleterapii

3.2. Kliniczne znaczenie stężenia hemoglobiny u chorych na raka szyjki macicy poddanych radykalnej radioterapii (załącznik 2)

Analiza obejmowała 453 chore na raka szyjki macicy, u których w latach 1992-1999 w Katedrze i Klinice Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku przeprowadzono wyłączną, radykalną radioterapię.

W analizowanym materiale niedokrwistość ($Hb < 11 \text{ g/dL}$) stwierdzono u 20% chorych rozpoczynających leczenie; u większości (67%) początkowe stężenie Hb (pHb) wynosiło $\geq 12 \text{ g/dL}$ (średnia wartość pHb - $12,3 \text{ g/dL}$). Podobnie jak u wielu autorów (44,94,126,203), niedokrwistość występowała częściej w przypadkach zaawansowanej choroby: stwierdzano ją odpowiednio u 12%, 22% i 27% chorych rozpoczynających leczenie w I, II i III stopniu zaawansowania.

W niniejszym badaniu wykazano niezależne niekorzystne znaczenie rokownicze $pHb < 12 \text{ g/dL}$. Wyższe stężenie pHb wiązało się z dłuższym przeżyciem całkowitym oraz przeżyciem bez cech nowotworu i było drugim, po stopniu zaawansowania raka szyjki, czynnikiem rokowniczym w analizie wieloczynnikowej. Podobną zależność wykazano w innych pracach, także przy niższej wartości granicznej Hb (21,69,87,156,222,223), choć inne prace nie potwierdziły tej zależności (36,50,60,94,96,148) (Tab. 4). W niektórych pracach wykazano również związek pomiędzy początkową wartością hematokrytu $> 40\%$ i dłuższym czasem do nawrotu raka szyjki macicy (126) oraz dłuższym przeżyciem całkowitym, a także wyższym prawdopodobieństwem wyleczenia miejscowego (96). Niektórzy autorzy wykazali rokownicze znaczenie zarówno stężenia pHb jak i Hb w czasie radioterapii (60,67,94,156).

W niniejszym badaniu nie wykazano niezależnego wpływu stężenia pHb na prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego raka szyjki macicy, a jedynie tendencję ($p=0,09$) zwiększonego ryzyka nawrotu raka w miednicy w grupie chorych ze stężeniem $pHb < 12 \text{ g/dL}$. Wpływ stężenia Hb, a także wartości Ht u chorych rozpoczynających radioterapię na ryzyko nawrotu miejscowego raka szyjki macicy jest kontrowersyjny (36,60,67,94,96,126) (Tab. 4). W niektórych pracach wykazano jednak niezależny negatywny wpływ niższego stężenia pHb na ryzyko nawrotu miejscowego (21,87,156,223).

Na uzyskane w powyższych pracach wyniki mogło wpływać szereg czynników zarówno metodologicznych, jak i związanych z nowotworem oraz leczeniem (Tab. 5). W poszczególnych pracach analizowano chore leczone w różnych okresach, w których radioterapia raka szyjki ulegała pewnym zmianom. Przykładowo, podwyższenie dawki poprzez większy

udział brachyterapii istotnie poprawiło wyniki radioterapii mierzone przeżyciem całkowitym oraz wyleczeniem miejscowym (117).

W niniejszym badaniu nie potwierdzono sugerowanego przez niektórych autorów (60,67,94) niezależnego niekorzystnego znaczenia rokowniczego obniżenia stężenia Hb w czasie radioterapii. W cytowanych pracach analizie poddano jednak liczne wartości stężeń Hb ujawnione w czasie leczenia, natomiast w niniejszej posłużono się względnym spadkiem, określonym poprzez matematyczne porównanie wartości stężenia Hb na początku i pod koniec leczenia. Było to spowodowane brakiem regularnych pomiarów Hb w czasie radioterapii oraz, u części chorych, zarejestrowaniem w dokumentacji tylko tych dwóch wartości. Takie ujęcie pozwala uchwycić tendencję zachowania się stężenia Hb, choć nie obrazuje w pełni jej zmian w poszczególnych okresach leczenia. Obniżenie stężenia Hb stwierdzono w 64% analizowanych przypadków, przy czym średnie stężenie Hb pod koniec leczenia wynosiło 11,9 g/dL, a 52% chorych kończyło je ze stężeniem Hb ≥ 12 g/dL.

Niniejsza analiza wykazała istotnie częstsze występowanie przerzutów odległych w grupie chorych z pHb < 12 g/dL. Zależność taką wykazali również inni autorzy (21,69,87,156,223), podczas gdy w niektórych opracowaniach prawdopodobieństwo rozsiewu raka szyjki zależne było jedynie od zmian stężenia Hb podczas leczenia (60,67,94). Być może niedokrwistość i gorszy przebieg raka szyjki macicy są dwoma niezależnymi procesami związanymi z agresywnym fenotypem pewnych postaci raka. Zagadnienie to pozostaje nadal nierozstrzygnięte (13).

W niniejszym badaniu średnie stężenie pHb w grupie chorych, u których doszło do przerzutów odległych było niższe w porównaniu ze stężeniem pHb, u chorych bez rozsiewu nowotworu – odpowiednio 11,9 i 12,5 g/dL ($p=0,002$). Nie odnotowano natomiast takiej zależności w odniesieniu do stężenia Hb pod koniec radioterapii (średnie stężenie Hb odpowiednio 11,8 i 11,9 g/dL; $p=0,07$).

Ogółem w analizowanym materiale do rozsiewu doszło u 30% chorych; u większości z nich (78%) przerzuty stanowiły jedyne miejsce nawrotu raka. Większy udział zmian odległych niż nawrotów miejscowych (ogółem 21%) w analizowanej grupie dowodzić może znacznego, nieujawnionego podczas wstępnej diagnostyki, rzeczywistego zaawansowania choroby. Mniej prawdopodobny jest rozsiew związany z niewyleczeniem pierwotnego ogniska nowotworu.

Uzyskane w niniejszym badaniu wyniki leczenia w odniesieniu do całej grupy chorych (44% 5-letnich aktualizowanych przeżyć całkowitych), jak i w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego raka, mieszczą się w granicach uzyskiwanych przez innych autorów

(7,96,110,123,156). Odnośnie III stopnia raka szyjki macicy, stanowiącego w niniejszym materiale połowę przypadków, prawdopodobieństwo 5-letniego aktualizowanego przeżycia całkowitego wynosiło 28% a przeżycia bez cech nowotworu - 26%. Nawrót miejscowy w tej grupie wystąpił u 27,5% chorych. W wiodącym ośrodku światowym w grupie 983 chorych o tym samym zaawansowaniu choroby (pHb <10 g/dL u 30% chorych) tzw. 5-letnie przeżycie związane z chorobą (a więc po wykluczeniu innych przyczyn zgonu) wynosiło po radykalnym napromienianiu 36%; wznówę miejscową obserwowano u 22% chorych (czemu towarzyszył rozsiew w ¼ przypadków), a ryzyko ujawnienia się przerzutów w ciągu 5 lat wynosiło 28% (123). Według ostatniego raportu FIGO 5-letnie aktualizowane całkowite przeżycie w III stopniu raka szyjki zawierało się w granicach od 25% do 46% (7).

Różnice wyników radioterapii raka szyjki macicy mogą być związane z wpływem licznych czynników rokowniczych w poszczególnych doniesieniach (Tab. 4).

Zgodnie z oczekiwaniami, w niniejszej analizie najważniejszym niezależnym czynnikiem rokowniczym był stopień zaawansowania raka. U chorych w III stopniu niekorzystny wpływ miało ponadto obustronne zajęcie przymacicz. Natomiast nie potwierdzono rokowniczego znaczenia obecności wodonercza. Podobne wyniki wykazano w wielu pracach (87,108,110,113,161). Według niektórych autorów obustronne nacieczenie przymacicz oraz rozległość naciekania pochwy przez raka szyjki macicy, stanowią podstawę wyodrębnienia podgrup rokowniczych w obrębie III stopnia zaawansowania nowotworu (4,87).

Niniejsza analiza nie wykazała rokowniczego wpływu całkowitego czasu radioterapii, mimo że u części chorych objętych analizą zastosowano planowe, ośmiodniowe przerwy pomiędzy kolejnymi aplikacjami brachyterapii, a mediana całkowitego czasu leczenia wynosiła 58 dni. Dla porównania, przy obecnie stosowanym w naszym ośrodku schemacie chemioradioterapii, mediana czasu leczenia wynosi 42 dni. Wykazywany w wielu doniesieniach niekorzystny wpływ przedłużonego czasu radioterapii na wyniki leczenia raka szyjki macicy omówiono w poprzednich częściach rozprawy.

Brak wpływu dawki całkowitej oraz liczby aplikacji brachyterapii (współtworzących tę dawkę) na wyniki leczenia analizowanej grupy chorych może wynikać ze względnie wąskiego zakresu stosowanych dawek, co jest konsekwencją stosowania w naszym ośrodku względnie jednolitej taktyki leczenia chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego.

W przeciwieństwie do wielu innych prac, w niniejszym badaniu nie stwierdzono niezależnego rokowniczego znaczenia wieku chorych, jakkolwiek odnotowano nieco niższe ryzyko niepowodzeń miejscowych oraz rozsiewu raka szyjki u kobiet w wieku ≥ 65 lat. Według

danych z ostatniego raportu FIGO, dla większości stopni zaawansowania raka szyjki udział 5-letnich całkowitych przeżyć jest w grupie chorych w wieku powyżej 60 lat niższy w porównaniu z grupą wiekową 50–59 lat (7). Równocześnie gorsze wyniki leczenia dotyczą chorych młodych, w wieku poniżej 30 lat.

Podsumowując, przedstawione badanie wykazało niezależne niekorzystne znaczenie rokownicze początkowego stężenia Hb <12 g/dL u chorych na raka szyjki macicy poddanych wyłącznej radioterapii. Niepowodzenia leczenia w tej grupie chorych wiążą się częściej z rozsiewem choroby niż z nawrotem miejscowym. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę poszukiwania skuteczniejszych metod leczenia systemowego w uzupełnieniu leczenia miejscowego, szczególnie w przypadkach zaawansowanego nowotworu i współistnienia niedokrwistości.

W analizowanym materiale wpływ obniżenia stężenia Hb w czasie radioterapii był na granicy znamienności statystycznej. Niezależnie od tego, w codziennej praktyce celowe jest podejmowanie działań przeciwdziałających narastaniu niedokrwistości, bowiem zjawisko to może mieć potencjalny negatywny wpływ na wyniki leczenia. Przegląd piśmiennictwa nie uzasadnia natomiast rutynowego podwyższania stężenia Hb u chorych z niedokrwistością, być może z wyjątkiem chorych, u których takie postępowanie może mieć wpływ na jakość życia.

Konieczne są dalsze badania celem wyjaśnienia zależności przyczynowo-skutkowych pomiędzy występowaniem niedokrwistości, zaawansowaniem raka szyjki macicy i skutecznością miejscową radioterapii, które pozwoliłyby na określenie optymalnego stężenia Hb podczas leczenia.

Tabela 4. Wybrane prace retrospektywne oceniające rokownicze znaczenie stężenia Hb u chorych na raka szyjki macicy poddanych radykalnej radioterapii (pHb – stężenie Hb w czasie rozpoczęcia radioterapii)

Autor (poz. piśm.)	Liczba chorych	Stopień FIGO	Oceniane stężenie Hb (wartość odcięcia) (g/dL)	Znaczenie rokownicze	
				Analiza jednoczynnikowa	Analiza wieloczynnikowa
Chatani (21)	270	IIB, III	-pHb (>12 vs ≤12)	LC, RFS	LC, RFS
Dunst (36)	87	IIB – IVA	-pHb (<11 vs 11-13 vs >13) -Hb po dawce 19,8 Gy	LC LC/3l, OS/3l	NS LC, OS
Fyles (50)	965	I – IVA	-pHb (≤ 13,3 vs >13,3)	DFS,LC	NS
Gasińska (59)	152	IB – IIIB	-pHb (>11,6 vs ≤11,6)	OS	OS ^a
Giriński (60)	386	IIB, III	-pHb (<10 vs ≥10) -Hb w czasie RT: co najmniej 1 wynik <10	LC, MFS LC, MFS	NS LC, MFS
Grogan*(67)	605	IB – IVA	-pHb (<12 vs ≥12) -Hb w czasie RT: średni tygodniowy poziom Hb (spadek tego poziomu)	LC, DFS, OS LC, DFS, OS	NS LC, DFS, OS
Hoensgen (69)	70	IIB – IVA	-pHb (<11 vs ≥11)	OS/3 l	OS
Hsu (87)	244	IIB, III	-pHb (<12 vs ≥12)	LC, DFS, OS	LC, DFS
Kapp (94)	204	IB – IV	-pHb (≤11 vs >11) -Hb w czasie RT; najniższy poziom (>11 vs ≤11)	LC, DSS, MFS LC, DSS, MFS	NS LC, DSS, MFS
Karolewski (96)	413	IIB, III	-pHb (≤12 vs 12)	LC, OS	NS
Logston99 *(123)	983	IIIB	-pHb (<10 vs ≥10) -Hb w czasie RT; najniższy poziom (<10 vs ≥10)	DSS DSS	- -
Obermair**(148)	57	IB – IVA	-pHb (wartość średnia) -Hb w czasie RT – najniższy poziom	NS LC	NS LC
Pederson (156)	424	IIB – IVA	-pHb -Hb w czasie RT	LC, MFS, OS LC, MFS, OS	LC, MFS, OS LC, MFS, OS
Niniejszy materiał	453	IB – IVA	-pHb (<12 vs ≥12) -Hb w czasie RT (spadek)	LC, DFS, OS LC, DFS	DFS, OS NS
Werner-Wasik***(211)	125	I, II	-pHb (<12 vs ≥12)	NED	-
Vigario***(222)	700	I, II	-pHb (≤10 vs 11-13 vs >13)	OS	OS
Yalman (223)	257	IIA – IVA	-pHb (12,5 vs ≤12,5)	DFS, PFS ^b , OS	PFS ^b , DFS

*u części chorych stosowano również chemioterapię, **chore leczone skojarzoną chemioradioterapią, ***część chorych leczono również operacyjnie, a - tylko w niepłaskonabłonkowych rakach szyjki macicy, b - przeżycie bez postępu nowotworu w miednicy, LC - wyleczenie miejscowe, RFS - przeżycie bez nawrotu choroby, DFS – przeżycie bez cech nowotworu, MFS - przeżycie bez cech przerzutów, OS - przeżycie całkowite, DSS - przeżycie związane z chorobą, NED - brak objawów choroby, PFS - przeżycie bez cech progresji nowotworu

Tabela 5. Ważniejsze czynniki rokownicze u chorych na raka szyjki macicy otrzymujących radykalną radioterapię

Czynniki ryzyka	Stwierdzono negatywny wpływ	Nie stwierdzono wpływu
Czynniki związane z chora		
Młodszy wiek	96, 123, 126, 156	45, 186
Starszy wiek	115, 191	45, 186
Niska masa ciała	123, 191	
Niskie stężenie pHb	21, 59, 69, 94, 96, 156, 186, 222, 223	
Niskie stężenie Hb w czasie RT	94, 222	
Zastosowanie przetoczeń ME	50, 60, 67, 177	14, 94, 156
Czynniki związane z nowotworem		
Wysoki stopień zaawansowania FIGO	21, 23, 50, 96, 156, 186, 191, 222, 223	58, 126
Duży wymiar guza	40, 95, 108, 191	
Zajęcie trzonu macicy	117	2
Zajęcie przymacicz (jedno- vs. obustronne)	50, 108, 113, 161, 186, 191	123
Zajęcie proksymalnej części pochwy	113, 123	
Niepłaskonabłonkowy typ raka	50, 133, 156	45, 191, 205
Wysoki stopień złośliwości histologicznej	156, 205	191
Naciekanie okołoguzowych naczyń limfatycznych/krwionośnych	211	
Nasilona angiogeneza	53, 205	
Niskie pO ₂ w guzie	49, 82, 105, 200	
Nasilona ekspresja p53	22, 150	69, 205
Czynniki związane z leczeniem		
Niska całkowita dawka radioterapii	4, 50, 113, 130, 139	
Niska całkowita dawka znormalizowana radioterapii	58a, 208	
Teleterapia + brachyterapia vs. wyłączna teleterapia	113, 117, 224	
Liczba aplikacji BRT (1 vs. dwie lub więcej)	131	175
Moc dawki brachyterapii (LDR vs. HDR)	162	153, 217
Pole radioterapii ograniczone do miednicy	174	70
Schematy hiperfrakcjonowane	97	
Sekwencja tele- i brachyterapii	162	132
Wydłużony całkowity czas radioterapii	21, 23, 31, 47, 156, 223	43, 132
Napromienianie bez udziału chemioterapii	100, 136, 164	19, 65, 125, 154, 191, 216
Napromienianie bez udziału hipertermii	75, 219	

a - u chorych napromienianych w czasie powyżej 60 dni, b - wykazano poprawę wyników leczenia przy stosowaniu brachyterapii LDR u chorych chorych III stopniu raka szyjki

3.3. Wczesna tolerancja radioterapii z dodatkiem podawanej cotygodniowo cisplatyny u chorych na raka szyjki macicy (załącznik 3)

Analizę wczesnej tolerancji chemioradioterapii z udziałem cotygodniowych dożylnych wlewów cisplatyny w dawce 40 mg/m² (maks. 70 mg na dawkę i 6 podań) przeprowadzono w grupie kolejnych 115 chorych na raka szyjki macicy leczonych w ramach rutynowej praktyki klinicznej w latach 1999-2003. Wykazano dobrą tolerancję napromieniania skojarzonego z cotygodniowymi wlewami cisplatyny u chorych poddanych wyłącznej lub pooperacyjnej radioterapii, jakkolwiek podobnie do obserwacji w badaniach randomizowanych z użyciem tej metody (100,164,172), odnotowano również przypadki poważnych objawów toksycznych.

W niniejszej retrospektywnej analizie posłużono się systemem oceny toksyczności WHO, podczas gdy we wszystkich badaniach randomizowanych stosowano system oceny powikłań odnoszący się do wszystkich metod leczenia onkologicznego (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC). Stosowanie różnych systemów klasyfikacji, obok ograniczeń metodologicznych, może utrudniać oceny porównawcze toksyczności leczenia. W szczególności dotyczy to parametrów niehematologicznych, które są niekiedy trudne do sklasyfikowania w sposób jednoznaczny i w pełni obiektywny. Ponadto, w przypadku analiz retrospektywnych stwarza to większe ryzyko niedoszacowania analizowanych zdarzeń.

Toksyczność hematologiczna w niniejszym badaniu była niższa niż w badaniach prospektywnych z udziałem tego schematu leczenia, przy czym częstość nasilonych objawów toksycznych była niemal identyczna (100,164,172).

W niniejszym materiale u 4% chorych zastosowano przetoczenia masy erytrocytarnej, choć nie dotyczyły one przypadków ciężkiej niedokrwistości (w 3. stopniu). W badaniu kanadyjskim (154), w odróżnieniu do pozostałych dwu cytowanych powyżej badań prospektywnych, w których stosowano radioterapię skojarzoną z cotygodniowym podaniem cisplatyny, masę erytrocytarną przetoczono u 9% chorych.

W niniejszym badaniu odnotowano również mniejszą niż w cytowanych badaniach prospektywnych częstość występowania odczynów ze strony przewodu pokarmowego. Nie dotyczyło to jednak odczynów ciężkich, które obserwowano u podobnego odsetka chorych (100,164,172). Nie można wykluczyć, że mniejsza częstość lekkich odczynów jelitowych w niniejszym materiale wynika z braku ich rejestracji w bieżącej dokumentacji chorych leczonych ambulatoryjnie, które stanowiły 25% badanych przypadków. Wpływ na obserwowane różnice częstości występowania odczynów wczesnych mogły mieć także krótszy całkowity

czas leczenia, stosowanie wyższej dawki frakcyjnej i najczęściej dwu-polowa technika radioterapii.

Pomimo stosowania silnych leków przeciwwymiotnych przed podaniem cisplatyny, u 6% chorych, podobnie jak w badaniu GOG z udziałem przedoperacyjnej chemioradioterapii (100), odnotowano nasilone wymioty. Ograniczona skuteczność stosowanego dodatkowo leczenia przeciwwymiotnego i w konsekwencji pogorszenie stanu ogólnego chorych u części z nich było przyczyną zaprzestania chemioterapii. Być może obniżenie dawki cisplatyny do 30 mg/m^2 , którą zastosowano w badaniu GOG (172) pozwoliłoby na kontynuację leczenia skojarzonego.

W niniejszym badaniu, podobnie jak w omawianych trzech badaniach prospektywnych, objawy toksyczne ze strony układu moczowego występowały rzadko i tylko w pojedynczych przypadkach były powodem przerwy w radioterapii. Podobnie jak w cytowanych badaniach (100,136,154,164,172,213) nefrotoksyczność leczenia z udziałem cisplatyny nie spowodowała jednak konieczności wcześniejszego zakończenia radioterapii. Warunkiem stosowania cytostatyków o działaniu nefrotoksycznym jest prawidłowa czynność nerek, a najlepszym wskaźnikiem oceny ich wydolności jest klirens kreatyniny. Dla potrzeb codziennej praktyki klinicznej często stosuje się jedynie oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy, które jest również parametrem stosowanym przy ocenie czynności nerek w skali toksyczności WHO. W niniejszym materiale u 4% chorych przy nieznacznie podwyższonym stężeniu kreatyniny w surowicy obserwowano istotne, potwierdzone w kolejnych badaniach, obniżenie klirensu kreatyniny. W efekcie zaprzestano u nich dalszej chemioterapii. W jednym przypadku nieprawidłowe wskaźniki czynności nerek utrzymywały się przez wiele miesięcy po zakończeniu leczenia. W badaniu RTOG (164) spośród 122 leczonych chorych u jednej (1,2%), otrzymującej pooperacyjne napromienianie z dodatkiem cisplatyny i 5-fluorouracylu, odnotowano niewydolność nerek. W protokole badania GOG (172) w przypadku stwierdzenia stężenia kreatyniny $\geq 2,0 \text{ mg/dL}$ dawkę cisplatyny zmniejszano do 30 mg/m^2 lub wstrzymywano jej podawanie. W niniejszym materiale nie dokonywano zmniejszania dawki cisplatyny.

Skuteczność karboplatyny – mniej nefrotoksycznego analogu platyny, stosowanego w jej miejsce w skojarzonej chemioradioterapii raka szyjki macicy (35,81), wymaga potwierdzenia w badaniu randomizowanym.

W niniejszym badaniu realizację planu leczenia cisplatyną oceniano na podstawie względnej intensywności dawki (RDI). Stosując ten wskaźnik, u połowy chorych RDI wynosiła 0,8 i tylko u 26% chorych cisplatynę podano zarówno w zaplanowanym czasie, jak i dawce. RDI, jest obiektywnym wskaźnikiem oceny realizacji zaplanowanej chemioterapii,

bowiem uwzględnia ona dwa parametry o potencjalnym wpływie na toksyczość i wyniki leczenia chemicznego tj. wysokość dawki leku oraz rytm czasowy jej podawania. Mimo swoich zalet, wskaźnik ten jest rzadko stosowany w doniesieniach dotyczących chemioterapii. Intensywności chemioterapii nie określano również w większości badań randomizowanych będących podstawą wprowadzenia chemioradioterapii raka szyjki macicy (100,136,164,172,213). Jedynie w kanadyjskiej pracy podano, że planowaną dawkę cisplatyny zastosowano o czasie u 70% chorych, 86% chorych otrzymało >90% dawki planowanej, a 11% - mniejszą od planowanej (154). W kontekście negatywnego wyniku tego badania, informacja dotycząca intensywności leczenia cisplatyną w pozostałych dwóch pozytywnych badaniach być może wniosłaby dodatkowe informacje przydatne w analizach porównawczych.

W niniejszym badaniu planowane pięć podań cisplatyny udało się zrealizować tylko u 45% chorych. Wśród pozostałych, tylko w połowie przypadków (56%) przyczyną niepodania planowanych pięciu cykli cisplatyny była ostra toksyczność leczenia. W 37% przypadków planowanej dawki cisplatyny nie podano z innych przyczyn – opóźnienia rozpoczęcia chemioterapii w stosunku do radioterapii, niepodania kolejnego cyklu chemioterapii o czasie lub podania leku w mniejszej dawce. W pozostałych przypadkach wystąpiły inne, niezwiązane z tolerancją leczenia skojarzonego, medyczne przyczyny.

W badaniu GOG (172) 6 planowanych cykli cisplatyny podano u 49,4% chorych, pięć cykli u 33,5% a 10,2% chorych otrzymało cztery cykle. W innym badaniu GOG (100) cztery lub więcej cykli cisplatyny otrzymało 90% chorych, a mediana tygodniowej dawki cisplatyny wynosiła 39 mg/m². W pooperacyjnej chemioradioterapii z udziałem cisplatyny i 5-fluorouracylu planowane cztery cykle chemioterapii podano u 60% chorych (11% otrzymało trzy cykle a 19% - dwa) (164). W innym badaniu z udziałem tych dwu leków, z powodu nasilonej toksyczności, zaprzestano podawania chemioterapii u 4,6% chorych (136).

W analizowanej grupie toksyczność skojarzonego leczenia była przyczyną przerw w radioterapii u 6% chorych, co w konsekwencji spowodowało wydłużenie czasu trwania leczenia. Dla porównania, w wyłącznej radykalnej radioterapii raka szyjki macicy, przerwy spowodowane toksycznością leczenia dotyczyły 3-30% chorych (21,23,43). Przerw w leczeniu związanych z jego toksycznością nie odnotowano natomiast podczas radioterapii stosowanej w skojarzeniu z cotygodniowo podawaną cisplatyną w dawce 30 mg/m² (189).

W badaniach prospektywnych dodatkowe skojarzenie radioterapii z cisplatyną nie wiązało się z wydłużeniem czasu leczenia w porównaniu do grup kontrolnych (100,154,172). Jedynie w przypadkach chemioradioterapii pooperacyjnej czas radioterapii stosowanej w sko-

jarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem był istotnie dłuższy w porównaniu z wyłącznym napromienianiem (164).

Podsumowując, skojarzona chemioradioterapia z udziałem cotygodniowych wlewów cisplatyny w dawce 40 mg/m^2 u znacznej części chorych jest obarczona ostrą toksycznością, jednakże tylko w nielicznych przypadkach wpływa to na realizację planu napromieniania, które może być prowadzone również ambulatoryjnie. Występowanie przypadków istotnego pogorszenia wskaźników nerkowych po podaniu cisplatyny wskazuje jednak na potrzebę dokładnego monitorowania czynności nerek podczas napromieniania z udziałem małych dawek cisplatyny.

Niepodanie pełnego planowanego leczenia cisplatyną, u wielu chorych niezwiązane z toksycznością leczenia, wskazuje na trudności przenoszenia wyników badań klinicznych do codziennej praktyki.

Dalsze, lepsze poznanie biologii raka szyjki macicy, molekularnych zaburzeń kancerogenezy oraz molekularnych czynników rokowniczych i predykcyjnych odpowiedzi na radioterapię i chemioterapię (w tym ocenę wrażliwości guza na poszczególne cytostatyki) może się przyczynić do poprawy indeksu terapeutycznego chemioradioterapii i w konsekwencji - wyników leczenia raka szyjki macicy. Postęp przynieść może także zastosowanie nowych leków, w tym biologicznych modyfikatorów odpowiedzi oraz związków radioprotekcyjnych.

3.4. Porównawcza analiza dawki w odbytnicy wyznaczonej dwiema metodami w śródjamowej brachyterapii u chorych na raka trzonu lub szyjki macicy (załącznik 4)

W niniejszym badaniu wykazano istotne różnice pomiędzy dawkami w odbytnicy wyznaczonymi w punkcie referencyjnym zgodnie z zaleceniami Raportu 38 ICRU (dawki R2) (lokalizacja tylnej ściany pochwy poprzez jej tamponowanie gazikami zawierającymi cieniującą na radiogramach nitkę) a maksymalnymi dawkami wyznaczonymi przy użyciu doodbytniczego markera (dawki R1). Jest to pierwsze w piśmiennictwie światowym doniesienie porównujące te dwie metody.

W większości (83%) analizowanych aplikacji brachyterapii wartość bezwzględna dawki R2 była większa od R1. Różnica ta wynosiła od 0,06 do 11,75 Gy (mediana 4,8 Gy), w tym w 8% przypadków - od 8,0 do 10,0 Gy, a w 5% przypadków - ponad 10,0 Gy. Identyczną wartość R2 i R1 odnotowano tylko w 2% założeń a w pozostałych 15% wartości R2 były mniejsze od R1 (zakres różnicy wynosił 0,25-8,64 Gy, mediana 1,83 Gy).

W badaniu tym dodatkowo porównano równoważne dawkom fizycznym dawki biologiczne (odpowiednio r1 i r2), wyliczone przy zastosowaniu modelu liniowo-kwadratowego (LQ). Model ten znajduje zastosowanie szczególnie w analizach odczynów tkanek późno reagujących. Normalizacja dawki przy użyciu modelu LQ uwzględnia moc dawki promieniowania stosowanego w brachyterapii i wysokość dawki frakcyjnej teleterapii. W pracy przyjęto wartość $\alpha/\beta = 4$ (jak dla odczynów późnych) oraz 1,5 godziny jako półokres naprawy uszkodzeń subletalnych, które są zbliżone do wartości podawanych w piśmiennictwie.

Wartości średnie dawek R1 i R2 wynosiły odpowiednio $13,18 \pm 4,26$ Gy i $16,90 \pm 4,39$ Gy, a różnica pomiędzy średnimi wynosiła 3,72 Gy i była znamienna ($p < 0,001$). Zależność tę obserwowano zarówno w założeniach obejmujących pełny układ aplikatorów – sondę domaciczną i owoidy, jak i wyłącznie owoidów stosowanych w pooperacyjnej brachyterapii. Podobnie różnica między średnimi dawek r1 i r2 była znamienna statystycznie ($p < 0,001$) - wartości średnie dawek biologicznych r1 i r2 wynosiły odpowiednio $16,81 \pm 7,96$ Gy i $23,98 \pm 9,60$ Gy, a różnica między średnimi dawkami biologicznymi wynosiła 7,17 Gy.

W niniejszym materiale względna różnica między średnimi dawek fizycznych w punktach R1 i R2 wynosiła 28,2%, a w przypadku dawek biologicznych – 42,6%. Ponadto względna różnica między średnią mocą dawki w punktach R1 i R2 w przypadku stosowania owoidów oraz pełnego układu wynosiła odpowiednio 37,8% i 28,6% (w przypadku owoidów wartości średnie mocy dawki w punktach R1 i R2 wynosiły 0,74 Gy/godz. i 1,02 Gy/godz. a pełnego układu – odpowiednio 0,56 Gy/godz. i 0,72 Gy/godz.).

Znaczne różnice (do 35%) mocy dawki w wybranych punktach miednicy w tym w punkcie ICRU w odbytnicy, wynikające z różnego położenia aplikatorów w dwóch kolejnych założeniach brachyterapii LDR, wykazali także inni autorzy (64).

Uzyskany wynik ujawnia jeden z błędów, jaki można popełnić na etapie planowania leczenia, bowiem na podstawie dawki w odbytnicy wprowadza się indywidualne osłony podczas napromieniania wiązką zewnętrzną, a w szczególnych sytuacjach – odstępuje od brachyterapii. Wprowadzenie osłon obszaru brachyterapii w czasie teleterapii na podstawie obliczeń dawek R1 związane jest z ryzykiem podania zbyt wysokiej dawki całkowitej na odbytnicę, co zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań popromiennych ze strony tego narządu. Ryzyko to może być większe w przypadkach, gdy dawka w punkcie ICRU jest niższa od maksymalnej dawki podanej na ten narząd podczas brachyterapii. Z tych powodów nie zaleca się wyznaczania dawki w odbytnicy przy użyciu doodbytniczego markera.

Coraz szersze stosowanie technik planowania trójwymiarowego umożliwia określenie histogramów dawki, które są podstawą dalszych badań zależności dawka objętościowa –ryzyko odczynu ze strony odbytnicy.

3.5. Chemioterapia z udziałem mitomycyny, ifosfamidu oraz cisplatyny w nawrocie raka szyjki macicy oraz przetrwałej chorobie (załącznik 5)

Analizą objęto 46 chorych z nawrotowym lub przetrwałym rakiem szyjki macicy, po pierwotnym leczeniu z udziałem chirurgii lub radioterapii lub skojarzeniu obu metod. Chore te w latach 1997-2003 poddano w Katedrze i Klinice Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku poddano trójlekowej chemioterapii z udziałem mitomycyny (6 mg/m^2), ifosfamidu (3 g/m^2) oraz cisplatyny (50 mg/m^2); schemat MIC. Stosowano maksymalnie 6 podań w odstępach co 3 tygodnie. W grupie tej u 20% chorych zastosowano uprzednio chemioradioterapię z dodatkiem cotygodniowych wlewów cisplatyny. W większości przypadków (83%) zmiany nowotworowe miały charakter przerzutów odległych, najczęściej do węzłów przestrzeni zaotrzewnowej i płuc. Ocenę skuteczności leczenia uwzględniającą wyniki badań radiologicznych przeprowadzano co 2 kolejne cykle. Toksyczność leczenia oceniano przy użyciu skali WHO. W przypadkach nasilonej toksyczności zmniejszano dawki cytostatyków w kolejnym cyklu o 25% i/lub podanie kolejnego cyklu odraczano o tydzień. Czas przeżycia całkowitego oraz czas bez postępu choroby oceniono metodą Kaplana-Meiera.

Ogółem w analizowanym materiale chorych podano 213 cykli chemioterapii MIC, w tym u połowy chorych podano 6 cykli (zakres 2-6). Obiektywną odpowiedź uzyskano u 34% chorych, w tym całkowitą remisję zmian nowotworowych u 9%. Powyższe odsetki remisji są podobne do uzyskiwanych w badaniach prospektywnych przy stosowaniu schematów wielolekowych z udziałem leków wcześniejszych generacji (9,152), a także wyników uzyskanych pod wpływem schematu zawierającego cisplatynę (50 mg/m^2) oraz topotekan ($0,75 \text{ mg/m}^2$ dziennie, przez 3 kolejne dni) w badaniu III fazy porównującym powyższy schemat z monoterapią cisplatyną (50 mg/m^2) (odpowiednio 27% i 13% odpowiedzi obiektywnych) (124). W cytowanym badaniu u 57% chorych stosowano uprzednio cisplatynę w skojarzeniu z radioterapią. W badaniu tym, pierwotnie zaplanowanym jako trójramienne, z powodu nasilonej toksyczności, w tym toksycznych zgonów, odstąpiono od kontynuacji podawania chemioterapii według schematu MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna oraz cyklofosfamid). W innym, obecnie opublikowanym badaniu GOG z losowym doбором chorych odpowiedź uzyskano u 36% chorych poddanych leczeniu cisplatyną (50 mg/m^2) z paklitakselem (135 mg/m^2) (135). Stosowany w niniejszym badaniu schemat MIC oceniono także w grupie 20 chorych z nawrotem raka szyjki macicy, uzyskując 45% remisji (206).

Podobnie jak w innych doniesieniach, w niniejszym materiale remisję nowotworu obserwowano istotnie częściej w przypadku lokalizacji zmian poza obszarem uprzednio napromienianym.

Mediana czasu przeżycia bez postępu choroby w niniejszym badaniu (6 miesięcy) jest nieco dłuższa od uzyskanych w cytowanych powyżej badaniach GOG z udziałem cisplatyny i topotekanu lub paklitakselu (odpowiednio 4,6 i 4,8 miesięcy) (124,135). Z kolei mediana czasu przeżycia całkowitego chorych poddanych chemioterapii MIC (10 miesięcy) była niemal identyczna (odpowiednio 9,4 miesięcy i 9,7 miesięcy w grupach leczonej cisplatyną z topotekaniem lub cisplatyną i paklitakselem).

W niniejszym materiale, podobnie jak w doniesieniach innych autorów (), u części chorych uzyskano wieloletnie przeżycia, w tym bez objawów raka. Udział trzyletnich przeżyć całkowitych wynosił 11%.

W analizowanej grupie leczonej schematem MIC związane było z toksycznością hematologiczną, która wystąpiła u 76% chorych. Nasiloną toksyczność hematologiczną (stopień 3. i 4.) występowała jednak rzadko i nie wymagała stosowania czynników pobudzających wzrost granulocytów. Podobnie niska była toksyczność niehematologiczna. Obserwowana w niniejszym badaniu częstość poważnych objawów niepożądanych była niższa niż przy użyciu innych, w tym nowszych schematów wielolekowej chemioterapii (11,207). Tolerancja leczenia była także lepsza niż w cytowanych badaniach randomizowanych GOG (przykładowo gorączka neutropeniczna wystąpiła u 17,7% chorych otrzymujących leczenie cisplatyną i topotekaniem, a neutropenia 4. stopnia u 45,7% chorych poddanych leczeniu cisplatyną i paklitakselem) (124,135).

W niniejszym badaniu realizację planu leczenia oceniono na podstawie względnej intensywności dawki (RDI). U połowy chorych wskaźnik ten wynosił 0,75 i u 15% - 1,0 tj. 6 cykli MIC podano zarówno o czasie, jak i w pełnej planowanej dawce. Spośród pozostałych 85% chorych, u 41% nie zrealizowano chemioterapii zgodnie z założeniem z powodu toksyczności leczenia. U 33% chorych leczenie przerwano z powodu postępu choroby, a u 15% powodem obniżenia intensywności leczenia były inne przyczyny. Ogółem, w 30% przypadków podano co najmniej 90% planowanej dawki cytostatyków.

Podsumowując, trójlekowa chemioterapia MIC jest skutecznym i względnie dobrze tolerowanym schematem paliatywnego leczenia raka szyjki macicy, pozwalającym uzyskać remisję nowotworu u jednej trzeciej chorych. Uzyskany przy zastosowaniu schematu MIC czas trwania odpowiedzi i czas całkowitego przeżycia chorych są zbliżone do uzyskiwanych przy użyciu schematów wielolekowych z zastosowaniem leków najnowszych generacji. U

niektórych chorych leczonych przy użyciu MIC można uzyskać wieloletnie przeżycie. Niezależnie od tego, konieczne jest dalsze poszukiwanie leków i ich zestawów, które pozwoliłyby istotnie przedłużyć czas trwania remisji nowotworu oraz wydłużyć czas przeżycia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy.

RADIOTERAPIA I CHEMIOTERAPIA CHORYCH NA RAKA SZYJKI I TRZONU MACICY: WYBRANE ASPEKTY KLINICZNE I DOZYMETRYCZNE

Streszczenie

Niniejsza rozprawa dotyczy wybranych aspektów leczenia nabłonkowych nowotworów macicy - radioterapii stosowanej jako wyłączna metoda lub w skojarzeniu z chirurgią i chemioterapią, oraz paliatywnej chemioterapii stosowanej u chorych z niepowodzeniem po wcześniejszym leczeniu miejscowym. Rozprawa obejmuje 5 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach medycznych o zasięgu międzynarodowym.

Pierwsze badanie miało charakter prospektywny i dotyczyło wyłącznej ciągłej radioterapii – 7 dni w tygodniu oraz bez przerw pomiędzy teleterapią i brachyterapią w grupie 30 chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania FIGO IIB oraz IIIB. U pierwszych 13 chorych stosowano dawkę frakcyjną 1,6 Gy (grupa A) a u pozostałych (grupa B) - 1,8 Gy. Ocenę tolerancji leczenia przeprowadzono przy użyciu systemu EORTC/RTOG, a porównań dokonano za pomocą testu Fischera.

Spośród ocenionych 28 chorych u 11 (39%) leczenie ukończono w planowanym czasie (odpowiednio u 45% i 35% w grupie A i B). Ostre odczyny popromienne obserwowano u 83% chorych (w tym ciężkie - u 40%); były one przyczyną nieplanowanych przerw w leczeniu u 31% chorych w grupie A i 47% w grupie B (łącznie u 40%). Ciężkie (stopnie 3. i 4.) odczyny popromienne ze strony przewodu pokarmowego wystąpiły odpowiednio u 31% i 41% chorych w grupie A i B ($p=0,71$).

Udział 5-letnich przeżyć całkowitych wynosił 30%. Do nawrotu raka doszło u 63% chorych, w tym u 17% w obrębie miednicy i u 57% - poza jej obrębem. W grupie 27 ocenionych chorych poważne późne odczyny popromienne ze strony jelit wystąpiły u 7%, a ze strony pęcherza moczowego – u 11%.

Drugie badanie dotyczyło znaczenia rokowniczego stężenia Hb na początku radioterapii (pHb) oraz zmiany tej wartości w trakcie leczenia w grupie 453 chorych na raka szyjki macicy poddanych radykalnej radioterapii. Wszystkie analizowane czynniki rokownicze poddano analizie wieloczynnikowej z zastosowaniem modelu Coxa. Czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia bez nawrotu nowotworu oraz czas do nawrotu miejscowego oceniono przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

W analizowanej grupie chorych początkowe średnie stężenie pHb wynosiło $12,3 \pm 1,6$ g/dL, a w ostatnim tygodniu leczenia – $11,9 \pm 1,3$ g/dL. Obniżenie stężenia Hb w czasie radioterapii stwierdzono u 64% chorych. Początkowe stężenie pHb ≥ 12 g/dl w porównaniu z pHb < 12 g/dL wiązało się zarówno z dłuższym całkowitym przeżyciem chorych (mediana odpowiednio 66,2 i 22,2 miesiące, $p=0,0001$), dłuższym czasem bez nawrotu ($p=0,001$) i wyższym prawdopodobieństwem wyleczenia miejscowego ($p=0,0043$). Do nawrotu w obrębie miednicy doszło u 21% chorych, a u 30% chorych wystąpiły odległe przerzuty. Uogólnienie nowotworu obserwowano znamienne częściej u chorych ze stężeniem pHb < 12 g/dL w porównaniu do pozostałych (40% vs 25%, $p=0,001$). Względny spadek stężenia Hb pod koniec radioterapii wiązał się z krótszym czasem przeżycia bez nawrotu raka ($p=0,0132$) i niższym prawdopodobieństwem miejscowego wyleczenia ($p=0,0222$), nie miał natomiast wpływu na całkowite przeżycie ($p=0,262$). W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami związanymi z dłuższym czasem całkowitego przeżycia oraz przeżycia bez nawrotu okazały się wyższe początkowe stężenie pHb ($p=0,008$) oraz niższy stopień zaawansowania nowotworu ($p<0,001$), a także jednostronne zajęcie przymacicza w stopniu III raka szyjki ($p=0,014$).

Trzecie badanie, obejmujące 112 chorych na raka szyjki macicy, dotyczyło oceny tolerancji rutynowej radioterapii skojarzonej z jednoczasowym stosowaniem 5 cotygodniowych wlewów cisplatyny (40 mg/m^2 , maksymalna dawka jednorazowa 70 mg), stosowanej jako wyłączna metoda leczenia lub w uzupełnieniu leczenia operacyjnego. Tolerancję leczenia oceniano przy użyciu skali WHO. Realizację planu leczenia cisplatyną oceniano na podstawie względnej intensywności dawki (RDI).

Łącznie zastosowano 454 wlewy cisplatyny (średnio 4 podania; zakres: 1-6 podań). Toksyczność hematologiczną odnotowano u 49% chorych, a objawy ze strony przewodu pokarmowego - u 38%. Ciężkie odczyny ostre (stopnie 3. i 4.) wystąpiły odpowiednio u 5% i 10% chorych. Pogorszenie parametrów czynnościowych nerek (stopień 1.) były przyczyną zaprzestania podawania cisplatyny u 4% chorych. Objawy niepożądane spowodowały nieplanowane przerwy w radioterapii u 6% chorych. Mediana wskaźnika RDI w całej grupie wynosiła 0,8 (zakres 0,2 do 1,2). Zaplanowaną dawkę cisplatyny w przewidzianym czasie podano jedynie u 26% chorych. U 67% chorych podano mniej niż 5 wlewów cisplatyny i/lub wydłużono przerwy między podaniami. U 41% chorych zmniejszenie intensywności chemioterapii było związane z toksycznością leczenia (głównie ze strony jelit oraz nerek), a u pozostałych - z innymi przyczynami, w tym z opóźnieniem podania pierwszego cyklu, ominięciem kolejnego lub odmową kontynuacji chemioterapii.

Czwarte badanie dotyczyło porównawczej oceny maksymalnej dawki w odbytnicy podczas śródjamowej brachyterapii. Dawkę tę obliczono dwiema metodami: przy użyciu do-odbytniczego znacznika (dawki R1) oraz w punkcie referencyjnym wyznaczonym zgodnie z zaleceniami Raportu 38 ICRU (dawki R2). Przedmiotem oceny były 104 chore na raka szyjki lub trzonu macicy, u których zastosowano 124 aplikacje śródjamowej brachyterapii podczas skojarzonego lub pooperacyjnego napromieniania. Dodatkowo porównano równoważne dawkom fizycznym, dawki biologiczne (odpowiednio r1 i r2), przyjmując wartość $\alpha/\beta = 4$. Porównań dokonano przy użyciu testu Wilcozona.

Identyczną wartość R1 i R2 stwierdzono w 0,2% aplikacji. W większości (83%) aplikacji dawki R2 były większe od R1 o 0,06 do 11,75 Gy (mediana 4,80 Gy), w tym w 82% przypadków różnica między R2 i R1 była większa od 2,00 Gy. W pozostałych 15% założeń wartość R1 była wyższa od R2, przy czym różnica obu dawek wahała się w granicach od 0,25 do 8,64 Gy (mediana 1,83 Gy). Średnie dawki R1 i R2 wynosiły odpowiednio $13,17 \pm 4,26$ Gy i $16,89 \pm 4,38$ Gy, a różnica pomiędzy nimi 4,51 Gy ($p < 0,001$). Podobnie, istotna była różnica między średnimi dawek r1 i r2 ($p < 0,001$).

Piąte badanie dotyczyło trójlekowej paliatywnej chemioterapii MIC (mitomycyna w dawce 6 mg/m^2 , ifosfamid w dawce 3 g/m^2 , cisplatyna w dawce 50 mg/m^2 ; maksymalnie 6 cykli) w grupie 46 chorych z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy, po pierwotnym leczeniu chirurgicznym i/lub radioterapii. Tolerancję leczenia oceniono stosując skalę WHO. Dokonano oceny zaplanowanego leczenia, posługując się względną intensywnością dawki (RDI).

Łącznie podano 213 cykli; u połowy chorych zastosowano 6 cykli (zakres: 2-6 cykli). Remisję zmian chorobowych uzyskano u 34% chorych, w tym częściową i całkowitą - odpowiednio u 9% i 24% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 6 miesięcy. W całej grupie mediana czasu przeżycia wynosiła 10 miesięcy, a 3-letnie aktualizowane przeżycie - 11%. Toksyczność leczenia była umiarkowana. Leukopenia w stopniu 3. wystąpiła u 9% chorych, niedokrwistość w stopniu 3. - u 4% chorych, a nasilona biegunka (stopień 4.) - u 1 chorej (0,5%).

W całej grupie chorych mediana RDI wynosiła 0,75 (zakres 0,33 do 1,0). U 41% chorych zmniejszenie intensywności chemioterapii związane było z toksycznością leczenia. U 33% leczenie zakończono z powodu progresji choroby lub z innych przyczyn. Łącznie u 85% chorych podano mniej niż 6 cykli, zmniejszono dawki leków i/lub wydłużono przerwy pomiędzy podaniami.

WNIOSKI

1. Radykalne napromienianie ciągłe, 7 dni w tygodniu oraz bez przerw pomiędzy telete-
rapią i brachyterapią u chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy
obarczone jest wysokim odsetkiem poważnych wczesnych objawów niepożądanych,
utrudniających realizację założonego planu leczenia. Odległe wyniki leczenia są po-
dobne do uzyskiwanych przy użyciu konwencjonalnego frakcjonowania radioterapii.
2. Niskie stężenie Hb (<12 g/dL) przed rozpoczęciem radioterapii jest u chorych na raka
szyjki macicy niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, zwłaszcza w
odniesieniu do ryzyka rozsiewu nowotworu.
3. W warunkach rutynowej praktyki klinicznej przeprowadzenie zgodnie z założonym
planem skojarzonej chemioradioterapii obejmującej cotygodniowe wlewy cisplatyny
może być trudne zarówno z przyczyn medycznych, jak i organizacyjnych.
4. U chorych na raka szyjki i trzonu macicy wyznaczenie dawki promieniowania w od-
bytnicy na podstawie umieszczonego tam metalowego znacznika jest w wielu przy-
padkach obarczone błędem niedoszacowania, co może być źródłem powikłań.
5. Trójlekowa chemioterapia z udziałem mitomycyny, ifosfamidu oraz cisplatyny jest
skutecznym i względnie dobrze tolerowanym schematem w paliatywnym leczeniu ra-
ka szyjki macicy.

RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY FOR UTERINE CANCER PATIENTS: SELECTED CLINICAL AND DOSIMETRIC ASPECTS

Summary

This thesis includes selected aspects of therapy in cervical or endometrial cancer patients - definite or postoperative radiotherapy applied alone or in combination with chemotherapy, and palliative chemotherapy administered in recurrent or disseminated cervical cancer.

The first study concerned definite continuous 7-day-a-week irradiation without breaks between external beam radiotherapy and intracavitary applications, in a group of 30 cervical cancer patients with FIGO stage IIB or IIIB. The first 13 patients (group A) were applied a daily dose of 1.6 Gy, and the remaining 17 (group B) received a daily dose of 1.8 Gy. The EORTC/RTOG classification system was used to score radiotherapy responses and two-tailed Fisher's exact test was employed for the statistical analysis.

Eleven out of the 28 evaluable patients (39%; 45% and 35% in groups A and B, respectively) completed their treatment within the prescribed overall treatment time. Acute toxicity (including severe effects in 40% of patients) was experienced by 83% of patients and resulted in unplanned treatment interruptions in 31% of patients in group A and in 47% of patients in group B (in 40% of patients in total). Severe (grade 3 and 4) gastrointestinal side effects occurred in 31% and 41% of patients in group A and B, respectively ($p=0.71$).

The crude 5-year overall survival was 30%. Cancer recurrence occurred in 63% of patients: 17% inside, and 57% outside the pelvis. Late severe bowel reactions occurred in 27 (7%) evaluable patients, and urinary bladder reactions in 11%.

The second study concerned the clinical relevance of the pre-treatment haemoglobin (pHb) level and its relative changes recorded during the last week of irradiation in a group of 453 cervical cancer patients who underwent definite irradiation. The impact of all factors on the risk of locoregional and distant recurrence was assessed with uni- and multivariate tests. Overall survival, disease-free survival and local control probability were assessed with the Kaplan-Meier method and the curves were compared with log-rank test.

In this group, the mean pre-treatment and final Hb levels were 12.3 ± 1.6 g/dL and 11.9 ± 1.3 g/dL, respectively. Overall, in 64% of patients the Hb value declined at the end of the therapy.

Baseline Hb of ≥ 12 as compared to Hb < 12 g/dL was associated with better overall survival (median survival 66.2 and 22.2 months, respectively; $p=0.0001$), longer disease-free

survival ($p=0.001$) and improved local control ($p=0.0043$). Relapse within the pelvis occurred in 21% of patients, and 30% of patients developed distant metastases. Distant metastases were observed more frequently in patients with initial Hb of <12 g/dL compared to the remaining patients (40% v. 25%; $p=0.001$). A relative decline of Hb level was predictive for disease-free survival ($p=0.0132$) and for local control ($p=0.0222$), but not for overall survival ($p=0.262$). Independent risk factors for longer overall and disease-free survival included higher pHb level ($p=0.008$), lower stage of disease ($p<0.001$) and unilateral parametrial tumour extension in Stage III ($p=0.014$).

The third study, with 112 cervical cancer patients, concerned the tolerance of radiotherapy consisting of external beam irradiation and brachytherapy, and concurrent weekly intravenous cisplatin at the dose of 40 mg/m² (maximum 70 mg) for 5 cycles, applied in routine clinical practice. Chemoradiation was administered in previously untreated patients or following surgery. The toxicity of the combined approach was scored according to the WHO criteria. Chemotherapy compliance was assessed with the use of the relative dose intensity (RDI).

A total of 454 cisplatin cycles was administered with a mean of 4 cycles per patient (range 1 to 6). Haematological toxicity occurred in 49% of patients and gastrointestinal toxicity in 38%, including severe (grade 3 and 4) side effects in 5% and 10% of patients, respectively. Impaired renal function (grade 1) resulted in chemotherapy discontinuation in 4% of patients. In 6% of patients, planned radiotherapy was interrupted as a result of toxicity. The median RDI in the entire group (range 0.2-1.2) was 0.8. The cisplatin dose was administered as planned in 26% of patients. Overall, in 67% of patients fewer than 5 intended cisplatin cycles were administered and/or the subsequent cycle was delayed. In 41% of patients, reduced chemotherapy intensity was due to treatment toxicity, predominantly gastrointestinal, and in the remaining patients was related to other factors, including a delay of the first cisplatin cycle, omission of subsequent cycles and the patient's refusal to continue chemotherapy.

The fourth study, the comparative analysis of calculated rectal brachytherapy doses, was assessed with two dosimetric methods – the method recommended by the ICRU Report 38 (R2) and the other method using a wire rectal marker inserted into the rectum (R1). The study group included 104 patients with cervical or endometrial cancer, in whom 124 intracavitary brachytherapy applications were performed during definitive or postoperative radiotherapy. The comparison also included the respective radiobiological equivalent doses determined by the linear-quadratic model (r_2 and r_1 doses), with normalisation for the late effect: $\alpha/\beta = 4$. The doses were compared using the Wilcoxon's Rank Sum test.

The same absolute value of R1 and R2 was found in 0.2% of applications. Most frequently (83% of applications), R2 doses were higher than R1 doses (range 0.06 – 11.75 Gy; median 4.80 Gy), including 82% of applications with a difference above 2 Gy. In the remaining 15% of applications, the absolute value of R1 was higher than R2 and this difference ranged between 0.25 and 8.64 cGy (median 1.83 Gy). The mean absolute values of R1 and R2 were 13.17 ± 4.26 and 16.89 ± 4.38 Gy, respectively. There was a significant difference between the mean absolute value of both R1 and R2, and r1 and r2 ($p < 0.001$).

The fifth study concerned palliative chemotherapy, consisting of mitomycin, ifosfamide and cisplatin (MIC regimen), for a maximum of six cycles, in a group of 46 patients with cervical cancer after primary surgery and/or radiotherapy. The toxicity of treatment was assessed using the WHO scale. The relative dose intensity (RDI) was also calculated.

A total of 213 cycles of MIC was administered with a median of six cycles per patient (range 2 to 6). Cancer remission occurred in 34% of patients, including partial and complete remission in 9% and 24% of patients, respectively. The median time of response was six months. In the entire group of patients, the 3-year overall survival probability was 11%, with a median of 10 months. The toxicity of MIC was mild. Grade 3 leucopenia occurred in 9% of patients, grade 3 anaemia in 4%, and intense diarrhoea in one.

In the entire group of patients, the median RDI was 0.75 (range 0.33 to 1.0). In 41% of patients, the decreased chemotherapy intensity was related to treatment toxicity, in 33% due to disease progression or other causes, including the patient's refusal to continue chemotherapy. Overall, 85% of patients received fewer than 6 cycles of MIC, the dose was reduced or cycles delayed.

CONCLUSIONS

1. Definite continuous 7-day-a-week irradiation without intervals between external beam radiotherapy and intracavitary applications in locally advanced cervical cancer patients was accompanied by a high incidence of severe acute toxicity resulting in unplanned treatment interruptions. No apparent superiority of the continuous irradiation as compared to the conventionally fractionated radiotherapy was noted.
2. The low (<12 g/dL) pre-treatment Hb level in cervical cancer patients treated with definite radiotherapy was demonstrated to be an independent adverse prognostic factor, especially in terms of cancer dissemination risk.
3. In routine clinical practice, the planned administration of concurrent chemoradiotherapy including weekly cisplatin might be difficult for both medical and organisational reasons.
4. Determining rectal doses with the use of wire rectal marker inserted into the rectum may underestimate the dose in the rectum in uterine cancer patients applied brachytherapy, thus increasing the risk of complications.
5. Triple chemotherapy with mitomycin, ifosfamide and cisplatin was demonstrated to be an effective and relatively well tolerated palliative chemotherapy regimen in recurrent or persistent cervical cancer.

6. PIŚMIENNICTWO

1. Acs G, Xu X, Chu Ch i wsp. Prognostic significance of erythropoietin expression in human endometrial carcinoma. *Cancer* 2004;100:2376-86.
2. Ampil FL, Caldito G, Unger JB. Cancer of the cervix with endometrial extension treated by radiotherapy: a retrospective case-control study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:362-4.
3. Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M i wsp. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 2000;77:305-9.
4. Arthur D, Kaufman N, Schmidt-Ullrich R i wsp. Heuristically derived tumor burden score as a prognostic factor for stage IIB carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:743-751.
5. Bachtiary B, Dewitt A, Pintilie M i wsp. Comparison of late toxicity between continuous low-dose-rate brachytherapy in cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1077-82.
6. Barillot I, Horiot J-C, Pigneux J i wsp. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: A French Cooperative Study: Update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:969-978.
7. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P i wsp. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83:41-78.
8. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A i wsp. 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* 2001;20:179.
9. Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC i wsp. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2002;20:1832-7.
10. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A i wsp. EORTC guidelines for the use of erythropoietin proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2201-16.
11. Brewer ChA, Blessing JA, Nagourney RA i wsp. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2006;100:385-8.
12. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE i wsp. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol*

- Biol Phys 2002;54:1388-96.
13. Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:2047-50.
 14. Bush RS, Jenkin RDT, Allt WEC i wsp. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. *Br J Cancer* 1978;37:302-6.
 15. Caplan RJ, Pajak TF, Cox JD. Analysis of the probability and risk of cause-specific failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1183-94.
 16. Caro JJ, Salas M, Ward A i wsp. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 2001;91:2214-21.
 17. Clark, BG, Souhami, L, Roman, TN i wsp. The prediction of late rectal complications in patients treated with high dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:989-93.
 18. Curtin JP, Hoskins WJ, Venkatraman ES i wsp. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): A randomized phase III trial. *Gynecol Oncol* 1996; 61:3-10.
 19. Chan P, Milosevic M, Fyles A i wsp. A phase III randomized study of misonidazole plus radiation vs. radiation alone for cervix cancer. *Radiother Oncol* 2004;70:295-9.
 20. Chang TC, Lai CH, Hong JH i wsp. 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;18:1740-7.
 21. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N i wsp. High-dose rate intracavitary irradiation for carcinoma of the uterine cervix. The adverse effect of treatment prolongation. *Strahlenther Onkol* 1997;173:379-84.
 22. Chen HY, Hsu CT, Lin WC i wsp. Prognostic value of p53 expression in stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:266-71.
 23. Chen SW, Liang JA, Yang SN i wsp. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol* 2003;67:69-76.
 24. Chen SW, Liang JA, Yang SN i wsp. The prediction of late rectal complications following the treatment of uterine cervical cancer by high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:955-61.
 25. Cheng JCh-H, Peng L-Ch, Chen Y-H i wsp. Unique role of proximal rectal dose in late rectal complications for patients with cervical cancer undergoing high-dose-rate

- intracavitary brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1010-18.
26. Chun M, Kang S, Ryu H-S i wsp. Modified partial hyperfractionation in radiotherapy for bulky uterine cervical cancer: reduction of overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:973-7.
 27. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM i wsp. The treatment for patients with stage I endometrial cancer: Results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1246-55.
 28. Davidson SE, Burns MP, Routledge JA i wsp. The impact of radiotherapy for carcinoma of the cervix on sexual function assessed using the LENT SOMA scales. *Radiother Oncol* 2003;68:241-47.
 29. De Neve W, Lybbert MLM, Goor C i wsp. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995;36:183-9.
 30. Delaloye JF, Coucke PA, Pampallona S i wsp. Effect of total treatment time on event-free survival in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1996;60:42-8.
 31. Delaloye JF, Coucke PA, Pampallona S i wsp. Radiation therapy duration influences overall survival in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;57:295-303.
 32. Delgado G, Bundy B, Zaino R i wsp. 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;38:352-7.
 33. Deore SM, Viswanathan PS, Shrivastava SK i wsp. Predictive role of TDF values in late rectal recto-sigmoid complications in irradiation treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;24:217-21.
 34. Dische SA, Saunders M, Barret A i wsp. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:123-36.
 35. Dubay RA, Rose PG, O'Malley DM i wsp. Evaluation of concurrent and adjuvant carboplatin with radiation therapy for locally advanced cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:121-4.
 36. Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG i wsp. Anemia in cervical cancers; impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:778-87.
 37. Dusenber KE, McGuire WA, Holt PJ i wsp. Erythropoetin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1079-

84.

38. Eifel PJ, Moughan J, Erikson B i wsp. Patterns of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the uterine cervix: A patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1144-53.
39. Eifel P, Levennnback C, Wharton JT i wsp. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1280-1300.
40. Eifel P, Morris M, Wharton J i wsp. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:9-16.
41. Eifel PJ, Winter K, Morris M i wsp. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-80.
42. Einhorn N, Trope C, Ridderheim M i wsp. A systematic overview of radiation therapy effects in carvical cancer (cervix uteri) *Acta Oncol* 2003;42:546-56.
43. Errige SC, Kerr GR, Downing D i wsp. The effect of overall treatment time on the survival and toxicity of radical radiotherapy for cervical carcinoma. *Radiother Oncol* 2002;63:59-66.
44. Evans JC, Bergsio P. The influence of anemia on the results of radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Radiology* 1965;78:709-17.
45. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW i wsp. Metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:197-204.
46. Faria SL, Ferrigno R. Hyperfractionated external radiation therapy in stage IIIB carcinoma of uterine cervix: a prospective pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:137-42.
47. Ferrigno R, Novaes PE, Pellizzon AC i wsp. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer: Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1123-35.
48. Finan MA, Hoffman MS, Chambers R i wsp. Body mass predicts the survival of patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IB1 and IB2 cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1998;83:98-102.
49. Fyles AW, Milosevic M, Wong R i wsp. Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radiother Oncol* 1998;48:149-56.
50. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P i wsp. Prognostic factors in patients with cervix

- cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiother Oncol*;1995;35:107-17.
51. Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M i wsp. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol* 2000;57:13-9.
 52. Fyles A, Keane TJ, Barton M i wsp. The effect of treatment duration in local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992;25:273-9.
 53. Gaffney DK, Haslam D, Tsodikov A i wsp. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:922-8.
 54. Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA i wsp. A prospective study of treatment technique to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1565-73.
 55. Gallardo D, Mohar A, Calderillo G i wsp. Cisplatin, radiation, and amifostine in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:225-30.
 56. Garipagaoglu M, Tuncel N, Koseoglu FG i wsp. Geometric and dosimetric variations of ICRU bladder and rectum reference points in vaginal cuff brachytherapy using ovoids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1607-15.
 57. Gasińska A, Urbański K, Jakubowicz J i wsp. Tumour cell kinetics as a prognostic factor in squamous cell carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;50:77-84.
 58. Gasińska A, Fowler JF, Lind BK i wsp. Influence of overall treatment time and radiobiological parameters on biologically effective doses in cervical cancer patients treated with radiation therapy alone. *Acta Oncol* 2004;43:656-66.
 59. Gasińska A, Urbański K, Adamczyk A i wsp. Prognostic significance of intratumour microvessel density and haemoglobin level in carcinoma of the uterine cervix. *Acta Oncol* 2002;41:437-43.
 60. Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bouhis J i wsp. Prognostic value of hemoglobin concentration 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.
 61. Girinsky T, Rey A, Roche B i wsp. Overall treatment time in advanced cervical carcinoma: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1051-6.

62. Green JA, Kirwan JM, Tierney J i wsp. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;20:CD002225.
63. Green JA, Kirwan JM, Symonds P i wsp. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781-6.
64. Grigsby PW, Anastosios A, Williamson JF i wsp. Anatomic variation of gynecologic brachytherapy prescription points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:725-9.
65. Grigsby PW, Winter K, Wasserman TH i wsp. Irradiation with or without misonidazole for patients with stages IIIB and IVA carcinoma of the cervix: final results of RTOG 80-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:513-7.
66. Grigsby PW, Williamson JF, Chao KSC i wsp. Cervical tumor control evaluated with ICRU 38 reference volumes and integrated reference air kerma. *Radiother Oncol* 2001;58:19-23.
67. Grogan M, Thomas GM, Melamed I i wsp. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528-36.
68. Guttmann R. Significance of post-operative irradiation in carcinoma of the cervix: A ten year survey. *Am J Roentgenol* 1970;108:102-8.
69. Haensgen G, Krause u, Becker A i wsp. Tumor hypoxia, p53, and prognosis in cervical cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:865-72.
70. Haie C, Pejoric MH, Gerbaulet A i wsp. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC Radiotherapy Group. *Radiother Oncol* 1988;11:101-12.
71. Haie-Meder Ch, Potter R, Van Limbergen E i wsp. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I); concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235-45.
72. Haie-Meder, C., Kramar, A., Lambin, P i wsp. Analysis of complications in a prospective randomized trial comparing two brachytherapy low dose rates in cervical carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29:953-60.
73. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A i wsp. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer* 2002;94:117-24.
74. Harrison L, Shasha D, Shiaoova L i wsp. Prevalence of anemia in cancer patients

- undergoing radiation therapy. *Sem Oncol* 2001;28:54-9.
75. Harima Y, Nagata k, Harima K i wsp. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2001;17:97-105.
 76. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C i wsp. Blood transfusion – modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogenic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 1994;12:1859-67.
 77. Hellebust TP, Dale E, Skjonsberg A i wsp. Inter fraction variations in rectum and bladder volumes and dose distributions during high dose rate brachytherapy treatment of the uterine cervix investigated by repetitive CT-examinations. *Radiother Oncol* 2001;60:273-80.
 78. Henke M, Laszig R, Rube C i wsp. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60.
 79. Henriksson R, Franzen L, Littbrand B. Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:969-75.
 80. Heron DE, Gerszten K, Selvaraj GC i wsp. Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms. *Gynecol Oncol* 2003;91:39-45.
 81. Higgins RV, Naumann WR, Hall JB i wsp. Concurrent carboplatin with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervix cancer. *Gynecol Oncol* 2003;89:499-503.
 82. Hoeckel M, Schlenger K, Hoeckel S i wsp. Hypoxic cervical cancers with low apoptotic index are highly aggressive. *Cancer Res* 1999;59:4525-8.
 83. Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H i wsp. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G.H. Fletcher guidelines: A French cooperative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:605-11.
 84. Hornback NB, Shupe RE, Shidnia W i wsp. Advanced stage IIIB cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation. *Gynecol Oncol* 1986;23:160-7.
 85. Hovdenak N, Fajardo LF, Hauer-Jensen M. Acute radiation proctitis: A sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1111-7.
 86. Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC i wsp. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys 1979;5:371-2.
87. Hsu H-C, Leung SW, Huang E-Y i wsp. Impact of the extent of parametrial involvement in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:405-10.
 88. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology, Report 38, ICRU, Bethesda, MD, 1985.
 89. Iwasaka T, Kamura T, Yokoyama M i wsp. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma: A comparison with effects of adjuvant radiotherapy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:977-81.
 90. Jerezek-Fossa B, Badzio A, Jassem J. Factors determining acute normal tissue reactions during postoperative radiotherapy for endometrial cancer: Analysis of consecutive 317 patients. *Radiother Oncol* 2003;68:33-9.
 91. Jones EL, Samulski TV, Dewhurst MW i wsp. A pilot phase II trial of concurrent radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer* 2003;15:277-82.
 92. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N i wsp. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992;69:181-6.
 93. Kapp DS, Fisher D, Gutierrez E i wsp. Pretreatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: A multivariate analysis of the effect of age, stage, histology, and blood counts on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:445-55.
 94. Kapp KS, Poschauko J, Geyer E i wsp. Evaluation of the effect of routine packed red blood cell transfusion in anemic cervix cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:58-66.
 95. Kapp K, Stuecklschweiger G, Kapp D i wsp. Prognostic factors in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with external beam irradiation and Ir-192 high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:531-40.
 96. Karolewski K, Korzeniowski S, Sokołowski A i wsp. Prognostic significance of pretherapeutic and therapeutic factors in patients with advanced cancer of the uterine cervix treated with radical radiotherapy. *Acta Oncol* 1999;38:461-8.
 97. Kavanagh BD, Gieschen H L, Schmidt-Ullrich R K i wsp. A pilot study of concomitant boost accelerated superfractionated radiotherapy for stage III cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:561-8.

98. Kavanagh BD, Fischer BA 4th, Segreti EM i wsp. Cost analysis of erythropoietin versus blood transfusions for cervical cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:435-41.
99. Kelleher D, Matthiensen U, Thews O i wsp. Tumor oxygenation in anemic rats: effects of erythropoietin treatment versus red blood cell transfusion. *Acta Oncol* 1995;34:379-84.
100. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB i wsp. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Eng J Med* 1999;340:1154-61.
101. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC i wsp. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastases: A matched-control study. *Gynecol Oncol* 1989; 34:258-62.
102. Kim HJ, Trotti A, Wu H-G i wsp. Radiation alone in the treatment of cancer of the uterine cervix: Analysis of pelvic failure and dose response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:973-8.
103. Kirwan JM, Symonds P, Green JA i wsp. A systemic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003;68:217-26.
104. Komali R, Bricker TJ, Hanlon AL i wsp. Long-term results of cervical carcinoma in the United States in 1973, 1978, and 1983: Patterns of Care Study (PCS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:973-82.
105. Knocke TH, Weitmann HD, Feldmann HJ i wsp. Intratumoral pO₂ measurements as predictive assay in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 1999;53:99-104.
106. Koukourakis M, Hlouverakis G, Kosma L i wsp. The impact of overall treatment time on the results of radiotherapy for nonsmall cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:315-22.
107. Kouvaris J, Kouloulis V, Malas E i wsp. Amifostine as radioprotective agent for the rectal mucosa during irradiation of pelvic tumors. A phase II randomized study using various toxicity scales and rectosigmoidoscopy. *Strahlenther Onkol* 2003;179:167-74.
108. Kovalic JL, Perez CA, Grisby PW i wsp. The effect of volume of disease in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:905-10.
109. Kridelka FJ, Berg DO, Neuman M i wsp. Adjuvant small field pelvic radiation for patients with high risk, stage IB lymph node negative cervix carcinoma after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. A pilot study. *Cancer* 1999;86:2059-65.

110. Krynicki R, Bidziński M, Wierzba W i wsp. Zastój moczu jako czynnik prognostyczny u chorych na raka szyjki macicy w IIIB stopniu klinicznego zaawansowania. *Gin Pol.* 2003;74:32-9.
111. Lahousen M, Haas J, Pickel H i wsp. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial. *Gynecol Oncol* 1999;73:196.
112. Lai C-H, Hong J-H, Hsueh S i wsp. Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases. *Cancer* 1999;85:1537-46.
113. Lanciano RM, Martz K, Coia LR i wsp. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:95-100.
114. Lanciano RM, Martz K, Montana GS i wsp. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1992;69:2124-30.
115. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K i wsp. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:391-97.
116. Lanciano R, Thomas G, Eifel P. Over 20 years of prognosis in radiation oncology: cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:121-6.
117. Lanciano RM, Won M, Coia LR i wsp. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:667-76.
118. Landoni F, Maneo A, Colombo A i wsp. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535.
119. Lathinen, T., Tenhunen, M., Väyrynen, M. ICRU reference points and maximum doses of rectum and bladder in intracavitary radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1993; 28:174-6.
120. Leborgne F, Fowler JF, Leborgne JH. i wsp. Fractionation in medium dose rate brachytherapy of the cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:907-14.
121. Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4:459-60.
122. Lindegaard JC, Thranov IR, Engelholm SA. Radiotherapy in the management of cervical cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 2000;56:9-15.
123. Logston MD, Eifel PJ. FIGO IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of

- prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:763-75.
124. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr i wsp. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;20: 4626-33.
 125. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S i wsp. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1226-32.
 126. Lowrey G, Mendenhall WM, Milton 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;24:205-10.
 127. Maduro JH, Pras E, Willemse PHB i wsp. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 2003;29:471-88.
 128. MacRac R, Shyr Y, Jonhson D i wsp. Declining hemoglobin during chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer is significant. *Radiother Oncol* 2002;64:37-40.
 129. Maciejewski B, Skłodowski K, Pilecki B i wsp. Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 1996;40:137-45.
 130. Marcial VA, Marcial LV. Radiation therapy of cervical cancer. *Cancer* 1993;71:1438-45.
 131. Marcial LV, Marcial VA, Krall JM i wsp. Comparison of 1 vs 2 or more intracavitary brachytherapy applications in the management of carcinoma of the cervix, with irradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:81-5.
 132. Mayer A, Nemeskeri C, Petnehazi C i wsp. Primary radiotherapy of stage IIA/B-IIIB cervical carcinoma. A comparison of continuous versus sequential regimens. *Strahlenther Onkol* 2004;180:209-15.
 133. Mitsuhashi N, Takanashi M, Nozaki M i wsp. Evaluation of external beam therapy and three brachytherapy fractions for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:975-82.
 134. Monk BJ, Wang J, Im S i wsp. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol*

- Oncol 2005;96:721-8.
135. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP i wsp. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3113-9.
 136. Morris M, Eifel PJ, Lu J i wsp. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;15:1137-43.
 137. Montana GS, Fowler WC Jr, Varia MA i wsp. Carcinoma of the cervix stage III. Results of radiation therapy. *Cancer* 1986;1:148-54.
 138. Montana, GS, Fowler, WC. Carcinoma of the cervix: analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:95-100.
 139. Montana Gs, Martz KL, Hanks GE. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the U.S.A. in 1978. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991;20:87-93.
 140. Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary results of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1354-60.
 141. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J i wsp. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1330-7.
 142. Mundt AJ, Roeske JC, Lujan AE i wsp. Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;82:456-463.
 143. Nag S, Chao C, Erickson B i wsp. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:33-48.
 144. Nag S, Cardenes H, Chang S i wsp. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from image-guided brachytherapy working group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1160-72.
 145. Nag S, Erickson B, Thomadsen B i wsp. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 48:201-11.
 146. Newman G. Increased morbidity following the introduction of remote afterloading with increased dose rate for cancer of the cervix. *Radiother Oncol* 1996;39:97-103.
 147. Nishimura Y, Okuno Y, Ono K i wsp. External beam radiation therapy with or without

- high-dose-rate intraluminal brachytherapy for patients with superficial esophageal carcinoma. *Cancer* 1999;86:220-8.
148. Obermair A, Cheuk R, Horwood K i wsp. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2001;92:903-8.
 149. O'Brien P, Franklin CI, Dear KBG i wsp. A phase III double blind randomised study of rectal sucralfate suspension in the prevention of acute radiation proctitis. *Radiother Oncol* 1997;45:117-23.
 150. Oka K, Suzuki Y, Nakano T. Expression of p27 and p53 in cervical squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy alone. *Cancer* 2000;88:2766-73.
 151. Olszewska AM, Saarnak AE, de Boer RW i wsp. Comparison of dose-volume histograms and dose-wall histograms of the rectum of patients treated with intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol* 2001;61:83-5.
 152. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L i wsp. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1997;15:165-71
 153. Patel FD, Sharma SC, Negi PS i wsp. Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;15:335-41.
 154. 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.
 155. Pedersen D, Bentzen SM, Overgaard J. Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:941-52.
 156. Pedersen D, Sogaard H, Overgaard J i wsp. Prognostic value of pretreatment factors in patients with locally advanced carcinoma of the cervix treated by radiotherapy alone. *Acta Oncol* 1995;34:787-95.
 157. Perez C, Grigsby PW, Castro-Vita H i wsp. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1275-88.
 158. Perez CA, Breaux S, Bedwinek JM i wsp. Radiation therapy alone in the treatment of

- carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer* 1984;54:235-46.
159. Perez CA, Grisby PW, Castro-Vita H i wsp. Carcinoma of the uterine cervix. II. Lack of impact of prolongation of overall treatment time on morbidity of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:3-11.
160. Perez CA, Fox S, Lockett MA i wsp. Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:885-98.
161. Perez CA, Grisby PW, Nene SM i wsp. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992;69:2796-806.
162. Petereit DG, Sarkaria JN, Potter DM i wsp. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: Analysis of tumor recurrence – the University of Wisconsin experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1267-74.
163. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R i wsp. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1301-07.
164. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ i wsp. 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.
165. Pignon T, Horiot JC, Bolla M i wsp. Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. *Radiother Oncol* 1997;42:107-20.
166. Podolak-Dawidziak M, Wojtukiewicz M, Krzemieniecki K i wsp. Aktualne wytyczne dotyczące stosowania cząsteczek pobudzających erytropoezę i hematopoetycznych czynników wzrostu w przebiegu chemioterapii dorosłych chorych na złośliwe nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2005;3:157-64.
167. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW i wsp. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:261-6.
168. Possover M. Options for laparoscopic surgery in cervical carcinomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;6:471-2.
169. Potter R, Van Limbergen E, Gerstner N i wsp. A survey of the use of the ICRU 38 in recording and reporting cervical cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2001;58:11-8.
170. Potter R, Haie-Meder Ch, Van Limbergen E i wsp. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (II); concepts and terms in 3D image-based 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-guided anatomy,

- radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67-77.
171. Roberts KB, Urdaneta N, Vera A i wsp. Interim results of a randomized trial of mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2000;20:206-23.
 172. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB i wsp. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
 173. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR i wsp. 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;65:169-76.
 174. Rotman M, Choi K, Guze C i wsp. Prophylactic irradiation of the para-aortic lymph node chain in stage IIB and bulky stage IB carcinoma of the cervix. Initial treatment results of RTOG 7920. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:513-21.
 175. Rotmensch J, Connell PP, Yamada D i wsp. One versus two intracavitary brachytherapy applications in early-stage cervical cancer patients undergoing definitive radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2000;78:32-8.
 176. Russell AH, Shingleton HM, Jones WB i wsp. Trends in the use of radiation and chemotherapy in the initial management of patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:605-13.
 177. Santin Ad, Bellone S, Parrish RS i wsp. Influence of allogenic blood transfusion on clinical outcome during radiotherapy for cancer of the uterine cervix. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56:28-34.
 178. Sardi J, Giaroli A, Sananes C i wsp. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix; the final results. *Gynecol Oncol* 1997; 67:61-9.
 179. Sardi J, Sananes C, Giaroli A i wsp. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:441-8.
 180. Sarkaria JN, Petereit Sc, Negi PS i wsp. A comparison of the efficacy and complications rates of low-dose-rate vs high-dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:75-82.
 181. Saunders M, Dische S, Barrett A i wsp. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomized multicentre trial. *Radiother Oncol* 1999;52:137-47.
 182. Scholten J-WH, Collins CD i wsp. Hypofractionated radiotherapy for invasive bladder

- cancer. *Radiother Oncol* 1997;43:163-9.
183. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA i wsp. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:3-11.
 184. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ i wsp. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-83.
 185. Serkies K, Kobierska A, Konopa K i wsp. The feasibility study on continuous 7-day-a-week external beam irradiation in locally advanced cervical cancer: a report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2001;61:197-201.
 186. Serkies K, Badzio A, Jassem J. Clinical relevance of hemoglobin level in cervical cancer patients administered definitive radiotherapy. *Acta Oncol* 2006;45:695-701.
 187. Skłodowski K, Maciejewski B, Goleń M i wsp. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer – report on three year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 2000;55:101-10.
 188. Song DY, Lawrie T, Abrams RA i wsp. Acute and late radiotherapy toxicity in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:455-9.
 189. Souhami L, Seymour R, Roman TN i wsp. Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:871-78.
 190. Stehman FB, Bundy BN, Keys H i wsp. A randomized trial of hydroxyurea versus misonidazole adjunct to radiation therapy in carcinoma of the cervix. A preliminary report of a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:87-94.
 191. Stehman FB, Bundy BN, DiSaisa PJ i wsp. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy I: a multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991;67:2776-85.
 192. Stehman F, Rose PG, Greer BE i wsp. Innovations in the treatment of invasive cervical cancer. *Cancer* 2003;20:52-63.
 193. Stehman FB, Bundy BN, Kucera PR i wsp. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology group. *Gynecol Oncol* 1997;66:262-67.
 194. Stock RG, Chen AS, Flickinger JC i wsp. Node-positive cervical cancer: impact of pelvic irradiation and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;34:31-6.
 195. Storey MR, Pollack A, Zagars G i wsp. Complications from radiotherapy dose

- escalation in prostate cancer: Preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:635-64.
196. Stuecklschweiger GF, Arian-Schad KS, Poier E i wsp. Bladder and rectal dose of gynecologic high-dose-rate implants: comparison of orthogonal radiographic measurements with in vivo and CT-assisted measurements. *Radiology* 1991; 181:889-94.
 197. Sultana HK, Kanamori Y, Itamochi H i wsp. Chemosensitivity and p53-Bax pathway-mediated apoptosis in patients with uterine cervical cancer. *Ann Oncol* 2003;14:214-9.
 198. Sun L-M, Huang E-Y, Ko S-F i wsp. Computer tomography-assisted three-dimensional technique to assess rectal and bladder wall dose in intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:333-7.
 199. Sundfor K, Lyng H, Kongsgard U i wsp. Polarographic measurement of pO₂ in cervix carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997;64:230-6.
 200. Sundfor K, Trope C, Suo Z i wsp. Normobaric oxygen treatment during radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix. Results from a prospective controlled randomized trial. *Radiother Oncol* 1999;50:157-65.
 201. Tabata T, Takeshima N, Nishida H i wsp. A randomized study of primary bleomycin, vincristine, mitomycin and cisplatin (BOMP) chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in stage IIIB and IVA squamous cell carcinoma of the cervix. *Anticancer Res.* 2003;23:2885-90.
 202. Tattershall MHN, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1992;46:176-81.
 203. Thomas G: The effect of hemoglobin level on radiotherapy outcome: The Canadian experience. *Semin Oncol* 2001;28:60-5.
 204. Ting JY, Wolfson AH, Wu X i wsp. Bladder and rectal doses from external-beam boosts after gynecologic brachytherapy. *Radiology* 1998; 208:825-30.
 205. Tjalma WA, Weyler JJ, Bogers JJ i wsp. The importance of biological factors (bcl-2, bax, p53, PCNA, MI, HPV and angiogenesis) in invasive cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:223-30.
 206. Trudeau M, Seymour R, Stanimir G i wsp. A phase II trial of mitomycin, ifosfamide and cisplatin in recurrent carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:207-11.
 207. Umesaki N, Fujii T, Nishimura R i wsp. For the Japan Gynecologic Oncology. Phase II study of irinotecan combined with mitomycin-C for advanced or recurrent squamous

- cell carcinoma of the uterine cervix: the JGOG study group. *Gynecol Oncol* 2004;95:127-32.
208. Urbański K, Gasińska A, Pudelek J i wsp. Biologically effective doses in radiotherapy of cervical carcinoma. *Neoplasma* 2004;51:228-38.
209. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E i wsp. Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point. *Radiother Oncol* 2003;68:269-76.
210. Wang CH-J, Wan Leung S, Chen H-CH i wsp. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: Evidence suggestive of consequential late effect (CQLE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:85-91.
211. Werner-Wasik M, Schmid CH, Bornstein L i wsp. Prognostic factors for local and distant recurrence in Stage I and II cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1309-17.
212. Willet CG, Oi CJ, Zietman AL i wsp. Acute et late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:995-8.
213. Whitney ChW, Sause W, Bundy BN i wsp. 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.
214. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2005.
215. Wollschlaeger K, Connell PP, Waggoner S i wsp. Acute problems during low-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;76:67-72.
216. Wong LC, Choo YC, Choy D i wsp. Long-term, follow-up of potentiation of radiotherapy by cisplatin in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989;35:159-63.
217. Wong F, Tung S, leung T-W i wsp. Treatment results of high-dose-rate remote afterloading brachytherapy for cervical cancer and retrospective comparison of two regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1254-64.
218. Van Belle SJ, Cocquyt V. Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Haematol* 2003;47:1-11.

219. Van der Zee J, Gonzales GD. The Dutch Deep Hyperthermia trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 2002;18:1-12.
220. Van Lancker M, Storme G. Prediction of severe late complications in fractionated, high dose-rate brachytherapy in gynecological applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1125-9.
221. Vaupel P, Thews O, Mayer A i wsp. Oxygenation status of gynecologic tumors: what is the optimal hemoglobin level? *Strahlenther Onkol* 2002;178:727-31.
222. Vigario G, Kurohara SS, George FW. Association of haemoglobin levels before and during radiotherapy with prognosis in uterine cervix cancer. *Radiology* 1973;106:649-52.
223. Yalman D, Aras AB, Ozkok S i wsp. Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:309-14.
224. Zi-Zhong L, Fang-Zhi H. External cobalt 60 irradiation alone for stage IIB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:339-41.

