

## Rak szyjki macicy – czy zawsze chirurgia?

Cervical cancer – does it always require surgery?

Рак шейки матки – всегда ли необходимо хирургическое вмешательство?

<sup>1</sup> Oddział Położniczo-Ginekologiczny WSZ w Kaliszu

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej UM w Poznaniu, GPSK

<sup>3</sup> Katedra Zdrowia Matki i Dziecka UM w Poznaniu, GPSK

<sup>4</sup> Studenckie Towarzystwo Naukowe przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu

Correspondence to: Dr hab. n. med. Dariusz Samulak, Oddział Położniczo-Ginekologiczny WSZ w Kaliszu, ul. Toruńska 7, 62-800 Kalisz

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

W skali świata rak szyjki macicy jest drugim co do częstości występowania nowotworem narządów płciowych u kobiet. Szacuje się, że liczba kobiet chorych na raka szyjki macicy na świecie sięga 1,4 miliona. W Polsce rak szyjki macicy zajmuje czwarte miejsce – po raku sutka, płuc i *endometrium* – oraz piąte miejsce jako przyczyna zgonów wśród kobiet z powodu nowotworów złośliwych. Rak szyjki macicy najczęściej rozwija się u kobiet pomiędzy 45. a 59. rokiem życia. Współczesne standardy leczenia raka szyjki macicy obejmują: leczenie chirurgiczne, które wciąż jest podstawą w stopniu 0, IA, IB, IIA, radioterapię, chemioterapię oraz radiochemioterapię, które stosuje się w stopniach od IB do IVB. Leczenie chirurgiczne u chorych z rakiem szyjki macicy dzieli się na następujące typy: leczenie pierwotne, leczenie współistniejących patologii narządów płciowych przed planowaną radiochemioterapią, leczenie nawrotów raka szyjki macicy i leczenie paliatywne. Niska skuteczność radioterapii i chemioterapii stosowanych samodzielnie w raku szyjki macicy spowodowała wzrost zainteresowania radiochemioterapią, czyli metodą łączącą leczenie promieniami i lekami cytotoksycznymi. W badaniach randomizowanych stwierdzono poprawę 3-letniego przeżycia o 10-18%, a lekiem najczęściej stosowanym jest cisplatyna podawana oddzielnie lub w skojarzeniu z 96-godzinnym wlewem fluorouracylu. Rak szyjki macicy należy obecnie do nowotworów, w których leczenie skojarzone stanowi standard terapeutyczny.

**Słowa kluczowe:** cisplatyna, histerektomia, leczenie operacyjne, radiochemioterapia, rak szyjki macicy

### Summary

Worldwide, cervical cancer is the second most common genital malignancy in the females. Estimated number of women affected therewith reaches 1.4 million. In Poland, cervical cancer is the fourth most common cancer, preceded by breast cancer, lung cancer and endometrial cancer, and the fifth most common cause of cancer-related mortality. Cervical cancer usually affects women aged 45-59. Current standards of treatment of cervical cancer include surgery (still the basic modality at stages 0, IA, IB and IIA), radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy, which are implemented at stages IB-IVB. Surgical treatment of cervical cancer patients is classified as follows: primary treatment, treatment of coexisting genital conditions prior to planned radiochemotherapy, treatment of recurrent cervical cancer and palliative treatment. Low efficacy of radiotherapy and chemotherapy as the sole treatment modalities in cervical cancer resulted in increased interest in radiochemotherapy, i.e. a technique combining radiation with cytotoxic drugs. Randomized trials revealed an improvement of 3-years' survival by 10-18% and the drug used most often was cisplatin administered alone or combined with a 96-hours' infusion of fluorouracil. Cervical cancer is currently considered one of the tumors, where multimodal treatment is a therapeutic standard.

**Key words:** cisplatin, hysterectomy, surgery, radiochemotherapy, cervical cancer

## Содержание

сштабе рак шейки матки является второй по частоте возникновения опухолью женского полового тракта. Оценивается, что число женщин, болеющих раком шейки матки в мире достигает 1,4 миллиона. В Польше рак шейки матки занимает четвертое место – после рака молочной железы, рака легких и эндометрия, а также пятое место – в качестве причины летальных исходов женщин в результате злокачественных опухолей. Рак шейки матки чаще всего развивается у женщин между 45 и 59 годом жизни. Современные стандарты лечения рака шейки матки включают: хирургическое лечение, которое продолжает быть основным при 0, IA, IB, IIA степени, радиотерапию, химиотерапию и радиохимиотерапию, которые применяются для степеней от IB до IVB. Хирургическое лечение у больных раком шейки матки разделяют на три типа: первоначальное лечение, лечение сосуществующих патологий половых органов до планированной радиохимиотерапии, лечение рецидивов рака шейки матки и паллиативное лечение. Низкая эффективность радиотерапии и химиотерапии, применяемых отдельно в лечении рака шейки матки, вызвала рост заинтересованности радиохимиотерапией, то есть методом совмещающим лучевую терапию с приемом цитотоксических препаратов. В рандомизированных исследованиях констатировали повышение 3-летней выживаемости на 10-18%, причем чаще применяемым препаратом является цисплатин, вводимый отдельно либо в комбинации с 96-часовой инфузией фторурацила. Рак шейки матки принадлежит в настоящее время к опухолям, относительно которых совмещенное лечение является терапевтическим стандартом.

**Ключевые слова:** цисплатин, гистерэктомия, хирургическое лечение, радиохимиотерапия, рак шейки матки

### WSTĘP

Wskali całego świata rak szyjki macicy znajduje się na piątym miejscu wśród wszystkich nowotworów występujących u kobiet (po raku sutka, jelita grubego, płuc i raku *endometrium*) oraz jest drugim nowotworem narządów płciowych u kobiet. Szacuje się, że liczba kobiet chorych na raka szyjki macicy na świecie sięga 1,4 miliona<sup>(1)</sup>.

W Polsce rak szyjki macicy zajmuje czwarte miejsce – po raku sutka, płuc i *endometrium* – oraz jest piątą przyczyną zgonów wśród kobiet z powodu nowotworów złośliwych. Standaryzowany współczynnik zachorowalności z 2008 roku wynosi 11,2/100 000 kobiet/rok, a współczynnik umieralności – 5,3/100 000 kobiet/rok, co daje 3270 nowych zachorowań oraz ponad 1700 zgonów z powodu tego nowotworu w ciągu roku<sup>(2)</sup>.

W badaniu EUROCARE-4 wykazano, że Polska ma jeden z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć u kobiet ze stwierdzonym rakiem szyjki macicy spośród ocenianych krajów europejskich<sup>(3)</sup>.

Brak dolegliwości we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy i w stanach przedrakowych, niedostateczna profilaktyka lub jej brak oraz niska świadomość społeczeństwa są czynnikami, które sprawiają, że rak szyjki macicy jest wciąż bardzo często rozpoznawany w wysokim stopniu zaawansowania klinicznego. To z kolei zmniejsza szanse na wyleczenie, szczególnie w przypadkach raka nieoperacyjnego, gdzie możliwe do zastosowania pozostają radioterapia, chemioterapia i radiochemioterapia, która coraz częściej opisywana jest jako metoda najbardziej skuteczna poza leczeniem operacyjnym.

### INTRODUCTION

Worldwide, cervical cancer is the fifth most common malignancy in the females (preceded by breast cancer, colorectal cancer, lung cancer and endometrial cancer) and the second most common genital malignancy. Estimated total number of women affected with this condition all over the world may reach 1.4 million<sup>(1)</sup>.

In Poland, cervical cancer is the fourth most common malignant tumor, after breast cancer, lung cancer and endometrial cancer and the fifth cause of cancer-related mortality in women. Standardized coefficient of incidence is 11.2/100 000 women per year and mortality coefficient – 5.3/100 000 women per year, resulting in about 3270 new cases and about 1700 deaths associated therewith annually (data as for 2008)<sup>(2)</sup>.

The EUROCARE-4 trial revealed that Poland has one of the worst 5-year survival rates in women with cervical cancer among all analyzed European countries<sup>(3)</sup>.

Lack of ailments at early clinical phases in precancerous lesions and in cervical cancer, inadequate or inexistent preventive programs and poor awareness among lay people – due to all these factors cervical cancer is very often diagnosed at advanced clinical stages. This reduces probability of cure, particularly in inoperable cases, where the only options remaining are radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. The latter is increasingly often described as the most effective – apart surgery – therapeutic modality available.

### TREATMENT OF CERVICAL CANCER

Currently accepted therapeutic standards in cervical cancer include: surgery, still the basic therapeutic modality, radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy<sup>(4)</sup>.

## LECZENIE RAKA SZYJKI MACICY

Współczesne standardy leczenia raka szyjki macicy obejmują: leczenie chirurgiczne, które wciąż jest leczeniem podstawowym, radioterapię, chemioterapię oraz radiochemioterapię<sup>(4)</sup>. Bez względu na to, jaką metodę zastosujemy, główny cel stanowi wyleczenie pacjentki z maksymalnym oszczędzeniem narządów płciowych i ewentualnym zachowaniem płodności.

Warunki, które muszą być spełnione, aby oszczędzić macicę oraz zachować płodność, to:

- rak w stopniu IA1 z zajęciem przestrzeni chłonnych (LVSI+) lub IA2, lub IB (średnica guza do 2 cm);
- brak naciekania kanału szyjki macicy przynajmniej 10 mm od ujścia wewnętrznego;
- chęć posiadania dzieci w przyszłości;
- brak epizodów niepłodności<sup>(5)</sup>.

### LECZENIE CHIRURGICZNE

W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu oraz od efektu, jaki chcemy osiągnąć, leczenie chirurgiczne u chorych z rakiem szyjki macicy można podzielić na następujące typy:

- leczenie pierwotne;
- leczenie współistniejących patologii narządów płciowych przed planowaną radiochemioterapią;
- leczenie nawrotów raka szyjki macicy;
- leczenie paliatywne<sup>(5)</sup>.

#### Pierwotne leczenie chirurgiczne

A) W raku przedinwazyjnym szyjki macicy – typ płaskonabłonkowy (FIGO 0):

- konizacja chirurgiczna – gdy nie można ocenić całego chorobowo zmienionego fragmentu szyjki macicy oraz w przypadku podejrzanego obrazu kolposkopii i gdy w pobranych wycinkach z części pochwowej szyjki macicy stwierdza się dysplazję wysokiego stopnia, raka *in situ* lub podejrzewa się raka inwazyjnego, wykonuje się konizację; przeprowadzono wiele badań, w których udowodniono skuteczność konizacji szyjki macicy w leczeniu przedinwazyjnego raka szyjki macicy – w 1965 roku Anderson wykazał, że konizacja szyjki macicy jest równie skuteczna w leczeniu przedinwazyjnego raka szyjki macicy jak histerektomia<sup>(6)</sup>, podobne wyniki i tym samym potwierdzenie skuteczności tej metody przedstawili w 1976 roku Kolstad i Klem<sup>(7)</sup>;
- LEEP (*loop electrosurgical excision procedure*) – metodę tę coraz powszechniej zaczęto stosować w leczeniu raka przedinwazyjnego szyjki macicy w latach 90. XX w.; pozwala ona na usunięcie, a następnie ocenę histopatologiczną strefy przejściowej z jednoczesną małą ilością wyciętych tkanek, która nie różni się od objętości tkanek niszczonej w trakcie zabiegów ablacyjnych: kriochirurgii czy laseroterapii<sup>(8,9)</sup>;

Independent of the modality chosen, the primary goal of treatment is cure of the patient with maximal sparing of her genitals, if possible with preservation of fertility.

Conditions which must be fulfilled in order to spare the uterus and preserve fertility are:

- cancer at stage IA1 invading lymphatic spaces (LVSI+) or IA2 or IB (tumor volume under 2 cm);
- no invasion of cervical canal at least 10 mm from the internal ostium;
- expressed wish to bear children in the future;
- no history of infertility<sup>(5)</sup>.

### SURGICAL TREATMENT

Depending on clinical stage and desired effect of surgery, surgical treatment of patients with cervical cancer may be subdivided into the following categories:

- primary treatment;
- treatment of coexisting genital pathologies prior to planned radiochemotherapy;
- treatment of recurrences of cervical cancer;
- palliative treatment<sup>(5)</sup>.

#### Primary surgical treatment

A) Preinvasive cervical cancer (planoepithelial type), FIGO stage 0:

- surgical conization – when reliable assessment of the entire diseased part of the cervix is impossible, when results of colposcopy are ambiguous and when tissue specimens obtained from the vaginal part reveal high-grade dysplasia, *in situ* cancer or suspected invasive cancer; several studies have confirmed effectiveness of cervix conization in the treatment of preinvasive cervical cancer – already in 1965, Anderson demonstrated that cervix conization is equally effective in the treatment of preinvasive cervical cancer as hysterectomy<sup>(6)</sup>, similar results and further confirmation of effectiveness of this method were presented in 1976 by Kolstad and Klem<sup>(7)</sup>;
- loop electrosurgical excision procedure (LEEP) – this technique has gained much popularity in the treatment of preinvasive cervical cancer in the '90s of the past century; it enables excision and subsequent histological study of transition zone with a relatively sparing tissue excision, with volume of destroyed tissue similar to what is the case during ablative procedures, cryosurgery and laser-surgery<sup>(8,9)</sup>;
- simple hysterectomy – this technique is used only when other genital pathology coexists with preinvasive cervical cancer (myomas, uterine prolapse, adnexal tumors).

B) Preinvasive cervical cancer (glandular type), FIGO stage 0:

- surgical conization – excision of a cone of tissue, about 3 cm long<sup>(10)</sup>;
- simple hysterectomy as method of choice in women beyond the procreative age<sup>(11)</sup>.

- proste wycięcie macicy – metodę tę stosuje się jedynie w przypadku współistnienia z rakiem przedinwazyjnym innych patologii narządów płciowych (mięśniaki, wypadanie macicy, guzy przydatków).

B) Rak przedinwazyjny szyjki macicy – typ gruczolowy (FIGO 0):

- konizacja chirurgiczna – usunięcia stożka o długości około 3 cm<sup>(10)</sup>;
- proste wycięcie macicy jako metoda z wyboru u kobiet po zakończonym okresie prokreacyjnym<sup>(11)</sup>.

C) Rak mikroinwazyjny płaskonabłonkowy (FIGO IA1 i IA2) – różnica między tymi dwoma stopniami raka polega na głębokości naciekania komórek raka w podścielisko (do 3 mm w stopniu IA1, od 3 do 5 mm w IA2); w pierwszym etapie wykonuje się konizację chirurgiczną – celem ustalenia precyzyjnego rozpoznania; dalsze postępowanie zależy od uzyskanego wyniku, dopuszczalna jest powtórna konizacja lub trachelektomia z ewentualną limfadenektomią w przypadku kobiet chcących zachować płodność, ewentualnie wykonuje się radykalną histerektomię<sup>(5)</sup>.

D) Rak mikroinwazyjny gruczolowy (FIGO IA1 i IA2):

- konizacja chirurgiczna – dyskusyjne;
- prosta histerektomia;
- histerektomia radykalna.

Na podstawie wielu badań stwierdzono, że postępowanie w tej postaci raka mikroinwazyjnego może być analogiczne do algorytmu postępowania przedstawionego dla raka płaskonabłonkowego FIGO IA1 i IA2<sup>(5)</sup>.

E) Rak w stopniach IB-IIA:

- histerektomia radykalna;
- najkorzystniej leczyć guzy w stopniu IB1 (guz o średnicy do 4 cm), gdyż odpowiednio szerokie usunięcie macicy pozwala uniknąć leczenia adiuwantowego, które zwiększa liczbę powikłań odległych;
- mapowanie węzła wartowniczego – znalezienie komórek nowotworowych w tym węźle jest dla wielu lekarzy wskazaniem do radykalnej limfadenektomii i następnego leczenia radiochemioterapią<sup>(5)</sup>.

F) Rak w stopniu IIB – zgodnie z przyjętymi standardami postępowania w ginekologii onkologicznej i zaleceniami konsultanta krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej rak w tym stopniu zaawansowania klinicznego jest nowotworem nieoperacyjnym i pacjentki powinno się kwalifikować do leczenia radiochemioterapią, jednakże w niektórych ośrodkach podejmuje się próby leczenia operacyjnego z uzupełniającą radiochemioterapią.

**Leczenie chirurgiczne współistniejących patologii narządów płciowych przed planowaną radiochemioterapią**

- Guzy przydatków – ich usunięcie i badanie histopatologiczne wykonuje się w celu uniknięcia błędów diagnostycznych.
- Usunięcie, o ile jest to możliwe, wszelkiej zalegającej w macicy treści, krwi lub ropnej wydzieliny – pod kontrolą USG przy pomocy plastikowego katetera<sup>(5)</sup>.

C) Microinvasive planoepithelial cancer (FIGO stages IA1 and IA2) – the difference between the two tumor stages depends on depth of stromal invasion by cancer cells (less than 3 mm in IA1 and 3-5 mm in IA2); at first, surgical conization is performed in order to obtain a precise diagnosis; further course of action depends on results of histological study; re-conization or trachelectomy with lymphadenectomy is permissible in women who wish to preserve their fertility; another option is radical hysterectomy<sup>(5)</sup>.

D) Microinvasive glandular cancer (FIGO stages IA1 and IA2):

- surgical conization – disputable;
- simple hysterectomy;
- radical hysterectomy.

Many clinical studies confirmed that management algorithm in this form of microinvasive cancer may be similar to the one used in planoepithelial cancer at FIGO stages IA1 and IA2<sup>(5)</sup>.

E) Cancer at FIGO stages IB-IIA:

- radical hysterectomy;
- best outcomes are obtained in tumors at stage IB1 (of less than 4 cm in diameter) as a sufficiently wide hysterectomy justifies desistance of adjuvant treatment, which certainly increases the risk of late complications;
- mapping of “sentinel node” – detection of cancer cells in this node is by many considered an indication for radical lymphadenectomy and subsequent radiochemotherapy<sup>(5)</sup>.

F) Cancer at stage IIB – according to currently adopted standards of management in oncologic gynecology recommendation of national consultant in oncologic gynecology, cancer at this clinical stage is an inoperable condition and such patients should be referred for radiochemotherapy. Nevertheless, attempts at surgical treatment with adjuvant radiochemotherapy are made in some centers.

**Surgical treatment of coexisting genital pathology prior to planned radiochemotherapy**

- Adnexal tumors – their excision and histological study is performed in order to avoid diagnostic errors.
- Evacuation, if possible, of all accumulated residues, blood or pus from the uterine cavity under sonographic control using a plastic catheter<sup>(5)</sup>.

**Treatment of recurrent cervical cancer**

- Recurrence after radiotherapy or radiochemotherapy located centrally within the pelvis – radical hysterectomy or exenteration procedure<sup>(12,13)</sup>.
- Tumor located in the pelvic wall – laterally extender endopelvic resection (LEER) – total excision of the lesion with pelvic fasciae and muscles (pubococcygeal, ilio-coccygeal, coccygeal and obturator). This enables excision of lesion with a safety margin of healthy tissues, as cancer does not invade striated muscles<sup>(14)</sup>.

**Leczenie wznów raka szyjki macicy**

- W przypadku wznowy po radioterapii lub radiochemioterapii zlokalizowanej centralnie w obrębie miednicy – radykalne usunięcie macicy lub operacja wytrzewienia<sup>(12,13)</sup>.
- W przypadku guza zlokalizowanego w ścianie miednicy – LEER (*laterally extended endopelvic resection*) – całkowite wycięcie zmiany z powięziami miednicy i mięśniami (łonowo-guzicznym, biodrowo-guzicznym, guzicznym i zasłonowym). Istnieje wówczas możliwość usunięcia wznowy w granicach tkanek zdrowych, ponieważ rak nie nacieka mięśni poprzecznie prążkowanych<sup>(14)</sup>.
- W przypadku naciekania guza na struktury kostne – resekcja kości (współdziałanie z ortopedami i chirurgami rekonstrukcyjnymi)<sup>(15)</sup>.

**Leczenie paliatywne – zabiegi ratujące życie**

Leczenie chirurgiczne paliatywne stosuje się w sytuacjach:

1. masywnych krwotoków z szyjki macicy – wykonanie obliteracji tętnic biodrowych wewnętrznych lub ewentualna tamponada;
2. niedrożności jelita – wykonanie stomii;
3. mocznicy w wyniku nacieczenia moczowodów – założenie cewników *pig-tail*, nefrostomia punkcyjna lub wszczępienie moczowodów do pęcherza moczowego<sup>(5)</sup>.

### **RADIOTERAPIA, CHEMIOTERAPIA, RADIOCHEMIOTERAPIA**

Do radioterapii kwalifikują się pacjentki we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO, niezależnie od wieku, a także często w średnim stanie ogólnym, z przeciwwskazaniami internistycznymi do leczenia operacyjnego. Natomiast przeciwwskazaniem do rozpoczęcia leczenia napromienianiem jest obecność stanów zapalnych przydatków, obecność guzów przydatków i mięśniaków macicy oraz w rzadkich przypadkach współistnienie zaawansowanej ciąży z rakiem szyjki macicy. Ważnym elementem prognostycznym podczas stosowania radioterapii jest niedokrwistość. Chore z prawidłowym poziomem hemoglobiny mają lepsze rokowanie niż te, które wymagają transfuzji krwi<sup>(16,17)</sup>.

Radioterapia w leczeniu raka szyjki macicy stosowana jest jako:

- **brachyterapia** – metoda polegająca na umieszczeniu źródła promieniowania jonizującego w pobliżu guza nowotworowego w postaci płytek i aplikatorów do pochwowych i macicznych;
- **teleterapia** – metoda polegająca na naświetlaniu z zewnątrz obejmującym większą powierzchnię ciała, całą miednicę małą i okoliczne struktury.

Radioterapia może powodować wystąpienie wielu powikłań:

- Tumor invasion of bony structures – bony resection in cooperation with orthopedic and plastic surgeons<sup>(15)</sup>.

**Palliative and life-saving procedures**

Palliative surgery is performed in the following situations:

1. massive cervical hemorrhage – obliteration of internal iliac arteries or tamponade;
2. ileus – enterostomy;
3. uremia due to invasion of the ureters – placement of “pig-tail” catheters, puncture nephrostomy or implantation of the ureters to the bladder<sup>(5)</sup>.

### **RADIOTHERAPY, CHEMOTHERAPY, RADIOCHEMOTHERAPY**

Radiotherapy is implemented in patients at all FIGO stages, independent of age, often in a moderately compromised general condition, with medical contraindications for surgical treatment. On the other hand, contraindications for radiotherapy include inflammation of the adnexae, adnexal tumors and uterine myomata as well as the rare coexistence of advanced pregnancy with cervical tumor. An important prognostic factor during radiotherapy is anemia. Patients with normal hemoglobin values fare better than those requiring blood transfusions<sup>(16,17)</sup>. In the treatment of cervical cancer radiotherapy takes the form of:

- **brachytherapy** – consisting in placement of radiation source near to or inside the tumor, in the form of intravaginal or intrauterine plates or applicators;
- **teletherapy** – consisting in irradiation from an external source, encompassing a wider area of the body, the entire pelvis and adjacent structures.

Radiotherapy may lead to several complications:

- **early** – inflammatory lesions in the intestine or urinary bladder, diarrhea and skin irritation;
- **delayed** – fibrosis of irradiated tissues, fistulas, occlusion of the ureters, diarrhea, inflammation of the rectum and urinary bladder (proctitis and cystitis).

For over 100 years, radiotherapy has been a basic therapeutic modality in patients with locally advanced cervical cancer and in selected patients at early clinical stages. For many years, chemotherapy was considered of very limited use in the treatment of cervical cancer, which was given as an example of moderate or low chemosensitivity. By then chemotherapy was used mainly in palliative treatment and after exhaustion of all possibilities of surgical treatment and radiotherapy. A wide range of cytostatics has been tried, e.g. 5-fluorouracil, cyclophosphamide, methotrexate, melphalan, ifosfamide, adriamycin, mitomycin-C, bleomycin, hydroxyurea, cisplatin and, recently, taxanes, gemcitabine, topotecan, either as monotherapy or in multidrug protocols (mainly cisplatin-based), e.g. BIC (bleomycin + ifosfamide + carboplatin) or MC (methotrexate + cisplatin). Recently publications appeared assessing

- **wczesnych** – zmiany zapalne jelita i pęcherza moczowego, biegunki, podrażnienia skóry;
- **późnych** – zwłóknienia napromienianych tkanek, przetoki, blokady moczowodu, biegunki, stany zapalne odbytnicy i pęcherza moczowego.

Radioterapia przez prawie 100 lat była podstawową metodą leczenia u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy i u wybranych chorych we wczesnych stopniach zaawansowania. Przez wiele lat uważano również, że chemioterapia w leczeniu raka szyjki macicy ma bardzo ograniczone zastosowanie, a nowotwór ten był przykładem nowotworu o średniej lub wręcz niskiej chemiowrażliwości. Chemioterapia była wówczas aplikowana głównie w leczeniu paliatywnym oraz po wyczerpaniu możliwości leczenia chirurgicznego i napromienianiem. Używano całej gamy cytostatyków, takich jak 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, metotreksat, melfalan, ifosfamid, adriamycyna, mitomycyna-C, bleomycyna, hydroksymocznik, cisplatyna czy ostatnio taksany, gemcytabina, topotekan jako monochemioterapię lub w schematach zawierających kilka leków (opartych głównie na cisplatynie), takich jak BIC (bleomycyna + ifosfamid + karboplatyna) czy MC (metotreksat + cisplatyna). W ostatnich latach pojawiły się prace, które oceniały chemioterapię neoadiuwantową (poprzedzającą leczenie napromienianiem lub leczenie operacyjne) oraz chemioterapię uzupełniającą powyższe dwie metody radykalnego leczenia (chemioterapia adiuwantowa)<sup>(17)</sup>.

Jednak niska skuteczność radioterapii i chemioterapii stosowanych samodzielnie w leczeniu raka szyjki macicy spowodowała wzrost zainteresowania radiochemioterapią, czyli metodą łączącą leczenie promieniami i lekami cytotoksycznymi. Wyniki początkowo przeprowadzonych badań, głównie nierandomizowanych, opartych na małych i niejednorodnych grupach, były często sprzeczne i nie pozwoliły na ustalenie wskazań do chemioterapii<sup>(18-23)</sup>. Najbardziej jednak obiecujące okazało się równoczesne stosowanie napromieniania i chemioterapii opartej na cisplatynie. Pozytywne wyniki kojarzenia chemioterapii z następowym leczeniem operacyjnym lub napromienianiem odnotowali już w latach 90. XX w. badacze włoscy, którzy stosowali schematy oparte na cisplatynie u chorych z guzami szyjki o średnicy powyżej 5 cm i uzyskali poprawę wyników w 20-40%. Były to jednak stosunkowo małe grupy chorych, a badania nie były randomizowane<sup>(17,24)</sup>. W latach 1999-2000 w USA opublikowano wyniki pięciu randomizowanych badań klinicznych III fazy, w których równocześnie zastosowano radioterapię i chemioterapię opartą na cisplatynie u kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniach IA2-IVA – stwierdzono poprawę 3-letniego przeżycia o 10-18%<sup>(25-28)</sup> oraz spadek ryzyka zgonu o 30-50%<sup>(15,26,27,29,30)</sup>.

Jednak nie wszystkie badania kontrolowane wykazały znamienne korzystny wpływ na przeżycia. W raporcie Kanadyjskiego Narodowego Instytutu Raka<sup>(17,31)</sup> dotyczącym porównania leczenia napromienianiem i cisplatyną

neoadjuwant chemotherapy (implemented prior to radiotherapy or surgery) and chemotherapy complementing both radical treatments (adjuvant chemotherapy)<sup>(17)</sup>. However, low effectiveness of radiotherapy and chemotherapy used alone in the treatment of cervical cancer has led to an increased interest in radiochemotherapy, i.e. combination of irradiation and cytostatics. Results of initial studies, mainly non-randomized, based on small and heterogeneous groups of patients, were often contradictory and did not provide any clear-cut indications for chemotherapy<sup>(18-23)</sup>. Most promising, however, turned to be concomitant use of irradiation and cisplatin-based chemotherapy. Favorable results of combining chemotherapy with subsequent surgical treatment or irradiation have already been noticed in the '90s by Italian investigators, who used protocols based on cisplatin in patients with cervical cancer exceeding 5 cm in diameter, obtaining improved outcomes in 20-40% of the cases. These were however relatively small groups of patients and the studies were not randomized<sup>(17,24)</sup>. In 1999-2000, in the USA were published the results of five randomized phase III trials combining radiotherapy and cisplatin-based chemotherapy in women with cervical cancer at FIGO stages IA2-IVA, noticing an improvement of 3-year survival rate by 10-18%<sup>(25-28)</sup> and risk of death reduction by 30-50%<sup>(15,26,27,29,30)</sup>.

However, not all controlled trials have demonstrated a significantly favorable effect on survival. In the report of Canadian National Cancer Institute<sup>(17,31)</sup> concerning comparison of irradiation and cisplatin administered once weekly with radiotherapy alone in a group of 253 patients with cervical cancer at FIGO stages IB-IVA, no statistically significant differences have been noticed in the patients' survival. As opposite to four out of five above-mentioned studies, Canadian trial did not use surgical evaluation of lymph nodes, but relying on imaging studies only, which have limited sensitivity in the assessment of periaortal lymph nodes. This might have inclusion of patients with non-diagnosed metastases to periaortal lymph nodes, significantly affecting their survival. Another possible cause of worse outcomes reported by the Canadian study was a drop of hemoglobin level during treatment, noticed in a significant proportion of patients<sup>(32)</sup>. In some authors' opinion<sup>(16,33-35)</sup>, this fact is an ominous prognostic factor during radiochemotherapy. Several authors<sup>(32,34-38)</sup> also highlight possible difficulties with realization of radiochemotherapy due to acute side effects (mainly hematologic). Therefore, an important adjunct to radiochemotherapy is supportive treatment.

Considering the large number of patients recruited, results of these five randomized clinical trials clearly indicate benefits of concomitant use of radiotherapy and platinum-based chemotherapy in patients with late-stage cervical cancer. This favorable effect has been also noticed in patients with a small cervical cancer but with

podawaną raz w tygodniu z samodzielną radioterapią w grupie 253 chorych na raka szyjki macicy w stopniu IB-IVA nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciach chorych. W przeciwieństwie do czterech z pięciu badań przedstawionych powyżej w badaniu kanadyjskim nie stosowano chirurgicznej oceny węzłów chłonnych. Oceniano je jedynie w badaniach obrazowych mających ograniczoną czułość w diagnostyce węzłów okołoaortalnych. Mogło to spowodować włączenie do badania chorych, u których nie rozpoznano przerzutów do węzłów okołoaortalnych, mających istotny wpływ na przeżycie. Drugim powodem gorszych wyników w badaniu kanadyjskim mógł być spadek poziomu hemoglobiny w trakcie leczenia, co zaobserwowano u znacznego odsetka chorych<sup>(32)</sup>. Fakt ten według niektórych autorów<sup>(16,33-35)</sup> jest niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym w trakcie leczenia radiochemioterapią. Wielu autorów<sup>(32,34-38)</sup> zwraca również uwagę na możliwe trudności w realizacji radiochemioterapii z powodu ostrych objawów ubocznych (głównie hematologicznych). Dlatego istotnym elementem radiochemioterapii jest leczenie wspomagające.

Dzięki dużej liczbie chorych wyniki pięciu przedstawionych randomizowanych badań klinicznych jasno wykazują korzyść jednoczesnego stosowania z radioterapią leczenia chemicznego opartego na cisplatynie u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. Ten korzystny efekt obserwowano również w grupie chorych z małym guzem szyjki, ale z przerzutami do węzłów chłonnych miednicy. Pinheiro i wsp.<sup>(39)</sup> wykazali skuteczność zastosowania chemioterapii opartej na mitomycynie C, bleomycynie i metotreksacie przed leczeniem chirurgicznym w zaawansowanym raku szyjki macicy (stopnie IIB-IIIIB). Schemat, który zastosowali jako leczenie neoadiuwantowe, pozwolił na wykonanie zabiegu operacyjnego i znacząco wydłużył przeżycie pacjentek. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki badań, możemy powiedzieć, że rak szyjki macicy należy obecnie do nowotworów, w których leczenie skojarzone stanowi standard terapeutyczny<sup>(4,40)</sup>.

Korzystny efekt wynikający ze skojarzenia radio- i chemioterapii opiera się na kilku elementach:

- współdziałaniu przestrzennym metod;
- mechanizmie niezależnego niszczenia;
- efekcie promieniuczulającym chemioterapii w stosunku do tkanek nowotworu;
- efekcie radioprotekcyjnym cytostatyku w odniesieniu do tkanek zdrowych<sup>(4)</sup>.

Opracowano kilka sposobów kojarzenia radio- i chemioterapii:

- chemioterapia indukcyjna – stosowana przed napromienianiem;
- chemioterapia adiuwantowa (uzupełniająca) – po zakończeniu radioterapii;
- równoczesna radiochemioterapia – równoległe poddawanie chorych chemioterapii i napromienianiu;
- naprzemienna radiochemioterapia – stosowanie radioterapii pomiędzy kursami chemioterapii<sup>(4)</sup>.

metastases to pelvic lymph nodes. Effectiveness of mitomycin-C-, bleomycin- and methotrexate-based chemotherapy administered before surgery in late-stage cervical cancer (FIGO stages IIB-IIIIB) have been documented by Pinheiro et al.<sup>(39)</sup> Protocol they used as neoadjuvant treatment enabled performance of surgical procedure and significantly enlarged the patients' survival. Taking into account these results, we may conclude that cervical cancer is one of malignancies where combined treatment is a therapeutic standard<sup>(4,40)</sup>.

Favorable effect of combined radio- and chemotherapy stems from several factors:

- spatial synergy of both modalities;
- independent mechanisms destroying tumor tissue;
- radiosensitizing effect of chemotherapy on tumor tissues;
- radioprotective effect of cytostatics on healthy tissues<sup>(4)</sup>.

Several protocols for combining radio- and chemotherapy have been devised:

- induction chemotherapy – administered prior to irradiation;
- adjuvant chemotherapy – administered after radiotherapy;
- synchronous radiochemotherapy – concomitant application of chemo- and radiotherapy;
- alternating radiochemotherapy – radiotherapy is administered between chemotherapy courses<sup>(4)</sup>.

Most severe adverse effects develop with synchronous radiochemotherapy and when cytotoxic effect of chemotherapy affects organs located within the irradiated area<sup>(4)</sup>.

Most often used chemotherapeutic agent is cisplatin at the dose of 40 mg/m<sup>2</sup> or cisplatin combined with a 96-hours' infusion of fluorouracil<sup>(27,41,42)</sup>. Results of randomized phase II trials indicate a similar effectiveness of cisplatin- and paclitaxel-based radiochemotherapy.

Hydroxyurea- and mitomycin-C-based protocols of radiochemotherapy induce more severe adverse effects, while preliminary results of studies on epirubicin, carboplatin, gemcitabine, ifosfamide, vinorelbine and docetaxel are promising, but their use in clinical practice is still limited<sup>(27,43)</sup>.

## SUMMATION

1. Radiochemotherapy is currently an accepted standard in the treatment of advanced cervical cancer.
2. As a stand-alone procedure, it may be used in the treatment of FIGO stages II-IV.
3. At FIGO stages IB2-IIA, radiochemotherapy may be used prior to surgery but there are reports about possible and effective use of chemotherapy only before surgery in more advanced clinical forms of cervical cancer too.
4. Radiochemotherapy improves the patients' survival by 10-12%, but it exacerbates early adverse effects<sup>(4)</sup>.

Najbardziej nasilone objawy niepożądane występują przy równoczesnej radiochemioterapii oraz w przypadku, gdy cytostatyki charakteryzuje się toksycznością w stosunku do narządu, który znajduje się w obszarze napromienianym<sup>(4)</sup>.

Najczęściej stosowanym chemioterapeutyką jest cisplatyna w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> lub cisplatyna w skojarzeniu z 96-godzinnym wlewem fluorouracylu<sup>(27,41,42)</sup>. Wyniki randomizowanych badań II fazy wykazały podobną skuteczność radiochemioterapii przy zastosowaniu cisplatyny i paklitakselu.

Schematy z hydroksymocznikiem i mitomycyną C w przypadku radiochemioterapii powodują bardziej nasilone objawy niepożądane, natomiast wstępne wyniki badań nad zastosowaniem epirubicyny, karboplatyny, gemcytabiny, ifosfamid, winorelbiny i docetakselu są obiecujące, ale ich stosowanie w praktyce klinicznej jest jeszcze ograniczone<sup>(27,43)</sup>.

## PODSUMOWANIE

1. Radiochemioterapia jest obecnie standardem postępowania w zaawansowanym raku szyjki macicy.
2. Jako samodzielne leczenie stosowana jest w II, III i IV stopniu zaawansowania.
3. W stopniach IB2-IIA radiochemioterapia może być stosowana jako leczenie przedoperacyjne, choć istnieją doniesienia o możliwości i skuteczności zastosowania samej chemioterapii przed leczeniem operacyjnym również w bardziej zaawansowanych stopniach klinicznych raka.
4. Radiochemioterapia zwiększa przeżycie o 10-12%, aczkolwiek nasila wczesne objawy niepożądane<sup>(4)</sup>.

### Nierozstrzygnięte pozostają:

1. znaczenie fluorouracylu;
2. optymalna dawka cisplatyny;
3. znaczenie radiochemioterapii w wyższych stopniach zaawansowania raka;
4. łączne stosowanie radiochemioterapii na obszar miednicy i węzłów chłonnych okołoaortalnych<sup>(4)</sup>;
5. skuteczność chemioterapii *versus* radiochemioterapii w niższych stopniach zaawansowania raka zamiast leczenia operacyjnego.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M.: GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.
2. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie. Adres: www.onkologia.org.pl.
3. Berrino F., De Angelis R., Sant M. i wsp.: EUROCARE Working group: Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 773-783.

### Unresolved issues:

1. role of 5-fluorouracil;
2. optimal dose of cisplatin;
3. role of radiochemotherapy in the treatment of advanced cancer stages;
4. combined use of radiochemotherapy over the pelvis and periaortal lymph nodes<sup>(4)</sup>;
5. effectiveness of chemotherapy vs. radiochemotherapy at earliest clinical stages instead of surgical treatment.

4. Kornafel J., Izmajłowicz B.: Radiochemioterapia raka szyjki macicy. W: Spaczyński M., Kędzia W., Nowak-Markwitz E. (red.): Rak szyjki macicy. Profilaktyka, diagnostyka i leczenie. PZWL, Warszawa 2009: 299-306.
5. Bidziński M., Dańska-Bidzińska A.: Leczenie chirurgiczne stanów przedrakowych i raka szyjki macicy. W: Spaczyński M., Kędzia W., Nowak-Markwitz E. (red.): Rak szyjki macicy. Profilaktyka, diagnostyka i leczenie. PZWL, Warszawa 2009: 287-297.
6. Anderson F.F.: Treatment and follow up of noninvasive cancer of the uterine cervix: report of 205 cases (1948-57). *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.* 1965; 72: 172-177.
7. Kolstad P., Klem V.: Long-term followup of 1121 cases of carcinoma in situ. *Obstet. Gynecol.* 1976; 48: 125-129.
8. Kennedy A.W., Belinson J.L., Wirth S., Taylor J.: The role of the loop electrosurgical excision procedure in the diagnosis and management of early invasive cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1995; 5: 117-120.
9. Suwannarurk K., Bhamarapavati S., Thaweekul Y. i wsp.: The accuracy of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia diagnosis with loop electrosurgical excisional procedure under colposcopic vision. *J. Gynecol. Oncol.* 2009; 20: 35-38.
10. Miroshnichenko G.G., Parva M., Holtz D.O. i wsp.: Interpretability of excisional biopsies of the cervix: cone biopsy and loop excision. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 2009; 13: 10-12.
11. Hacker N.F.: Cervical cancer. W: Berek J.S., Hacker N.F. (red.): Practical Gynecologic Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.
12. Maneo A., Landoni F., Cormio G. i wsp.: Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1999; 9: 295-301.
13. Rutledge S., Carey M.S., Prichard H. i wsp.: Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration always necessary? *Gynecol. Oncol.* 1994; 52: 353-359.
14. Höckel M.: Laterally extended endopelvic resection. Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. *Gynecol. Oncol.* 2003; 91: 369-377.
15. Iacceres A., Chi D.S., Boland P.J. i wsp.: Superior pubic rami resection for isolated recurrent uterine cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104 (supl. 1): 45-47.
16. Girinski T., Pejovic-Lenfant M.H., Bourhis J. i wsp.: Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16: 37-42.
17. Urbański K., Klimek M., Bieda T. i wsp.: Leczenie skojarzone chorych na raka szyjki macicy. *Współcz. Onkol.* 2006; 6: 280-284.
18. Bookman M.A., Blessing J.A., Hanjani P. i wsp.: Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: a Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol. Oncol.* 2000; 77: 446-449.



19. Burnett A.F., Roman L.D., Garcia A.A. i wsp.: A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76: 63-66.
20. Chaney A.W., Eifel P.J., Logsdon M.D. i wsp.: Mature results of a pilot study of pelvic radiotherapy with concurrent continuous infusion intra-arterial 5-FU for stage IIIB-IVA squamous cell carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45: 113-118.
21. Lowrey G.C., Mendenhall W.M., Million R.R.: 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: 205-210.
22. Mundt A.J., Lujan A.E., Rotmensch J. i wsp.: Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52: 1330-1337.
23. Souhami L., Gil R.A., Allan S.E. i wsp.: A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 970-977.
24. Sardi J., Sananes C., Giaroli A. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol. Oncol.* 1990; 38: 486-493.
25. Peters W.A. 3<sup>rd</sup>, Liu P.Y., Barrett R.J. 2<sup>nd</sup> 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: 1606-1613.
26. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. i wsp.: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1154-1161.
27. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. 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: 1339-1348.
28. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. i wsp.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1144-1153.
29. Morris M., Eifel P.J., 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; 340: 1137-1143.
30. Rose P.G., Blessing J.A., Gershenson D.M., McGehee R.: Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2676-2680.
31. Pearcey R., Brundage M., Drouin P. i wsp.: 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: 966-972.
32. Loizzi V., Cormio G., Loverro G. i wsp.: Chemoradiation: a new approach for the treatment of cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13: 580-586.
33. 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: preliminary results. *Cancer* 2001; 92: 903-908.
34. Torbé B.: [Estimation of treatment results and side-effects in patients with invasive uterine cervix cancer stage IIB-IVA treated with concurrent radiochemotherapy]. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2008; 54: 28-40.
35. Torbé B., Falco M., Torbé A. i wsp.: Radiotherapy versus radiochemotherapy with cisplatin in treatment of cervical cancer. *Med. Oncol.* 2010; 27: 1-8.
36. Abu-Rustum N.R., Lee S., Correa A., Massad L.S.: Compliance with and acute hematologic toxic effects of chemoradiation in indigent women with cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2001; 81: 88-91.
37. Higgins R.V., Naumann W.R., Hall J.B., Haake M.: Concurrent carboplatin with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervix cancer. *Gynecol. Oncol.* 2003; 89: 499-503.
38. Vrdoljak E., Hamm W.: Current state-of-the-art of concomitant chemoradiation in cervical carcinomas. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; 24: 475-479.
39. Pinheiro W., Pereira A.K., Soares J.M. Jr, Baracat E.C.: Is the combination of mitomycin C, bleomycin and methotrexate effective as a neoadjuvant treatment for cervical cancer in women? *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2011; 32: 37-39.
40. Eifel P.J.: Concurrent chemotherapy and radiation therapy as the standard of care for cervical cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006; 3: 248-255.
41. Pérez-Regadera J., Sánchez-Muñoz A., De-la-Cruz J. i wsp.: Cisplatin-based radiochemotherapy improves the negative prognosis of c-erbB-2 overexpressing advanced cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2010; 20: 164-172.
42. Nagy V., Coza O., Ordeanu C. i wsp.: Radiotherapy versus concurrent 5-day cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Long-term results of a phase III randomized trial. *Strahlenther. Onkol.* 2009; 185: 177-183.
43. Kahmann L., Beyer U., Mehlhorn G. i wsp.: Mitomycin C in patients with gynecological malignancies. *Onkologie* 2010; 33: 547-557.