

G. Pentheroudakis¹, N. Pavlidis¹, M. Castiglione², C. Haie-Meder³, P. Morice³, M.M. Baekelandt⁴
On behalf of the ESMO Guidelines Working Group

¹Department of Medical Oncology, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece

²Bern, Switzerland

³Department of Radiology, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

⁴Department of Gynecological Oncology, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway

Zalecenia kliniczne *European Society for Medical Oncology (ESMO)* dotyczące diagnostyki, leczenia i kontroli wybranych nowotworów narządów kobiecych

Clinical recommendations of European Society for Medical Oncology for diagnosis, treatment and follow-up of selected cancer in women

Rak, płodność i ciąża (G.Pentheroudakis, N. Pavlidis, M. Castiglione)

Występowanie

Liczba rozpoznań raka u kobiet w ciąży w społeczeństwach rozwiniętych wynosi szacunkowo 1/1000 ciąż i przewiduje się jej wzrost z powodu zwiększenia częstości ciąż u kobiet w późnym wieku reprodukcyjnym. Najczęstsze nowotwory towarzyszące ciąży to raki szyjki macicy, piersi, czerniak, chłoniaki i ostra białaczka (tab. 1)

Diagnostyka i stopień zaawansowania

Diagnostyka powinna obejmować całościowe badanie fizykalne, w tym badanie miednicy, piersi, węzłów chłonnych, skóry. Badanie promieniowaniem jonizującym powinno się ograniczać do niezbędnego minimum. Biopsję cienkoigłową i gruboigłową oraz otwarte wycięcie węzła można bezpiecznie przeprowadzać. Podstawowymi badaniami pozwalającymi określić sto-

pień zaawansowania raka są: badanie rentgenodiagnostyczne klatki piersiowej i mammografia z osłoną jamy brzusznej oraz badania ultrasonograficzne, w razie potrzeby uzupełnione rezonansem magnetycznym [IV, B]. W pierwszym trymestrze ciąży nie należy stosować gadolinium [V, D]. Należy unikać badania za pomocą tomografii komputerowej i stosowania radioizotopów.

Ocena ryzyka

Promieniowanie jonizujące i substancje cytotoksyczne posiadają potencjalny wpływ mutagenny, teratogenny

Tabela 1. Występowanie poszczególnych typów raka u kobiet w ciąży

Table 1. Incidence of tumour types in pregnant women

Typ raka	Występowanie (na liczbę ciąż)
Czerniak złośliwy	1 : 1000–10 000
Rak piersi	1 : 3000–1 : 10 000
Rak szyjki macicy	1 : 2000–10 000
Chłoniak	1 : 1000–1 : 6000
Białaczka	1 : 75 000–1 : 100 000
Raka jajnika	1 : 10 000–1 : 100 000

Tabela 2. Wiek ciążowy a skutki terapii przeciwrakowych

Table 2. Gestational stage and effects of antineoplastic therapy

Wiek ciążowy	Rozwój embrionu/płodu	Oddziaływanie
Tydzień 0.–2.	Organizm niezróżnicowany wielokomórkowy	„Wszystko albo nic”, poronienie samoistne lub prawidłowy rozwój
Tydzień 3.–12.	Organogeneza	Poronienie samoistne, duże wady wrodzone
2. i 3. trymestr	Wzrost wewnątrzmaciczny i dojrzewanie, dalszy rozwój OUN, gonad, zębów, podniebienia, oczu, uszu	Wady czynnościowe i mniejsze wady późnorozwijających się tkanek, poród martwego płodu, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, poród przedwczesny, mielosupresja

i rakotwórczy na płód w zależności od dawki, substancji, pola leczenia i zaawansowania ciąży (tab. 2).

Należy unikać ekspozycji płodu na dawkę napromienienia większą niż 5–10 cGy. W pierwszym trymestrze (organogeneza) należy unikać stosowania substancji przeciwrakowych. Operacje chirurgiczne można bezpiecznie przeprowadzać w czasie trwania ciąży, obciążone są one nieznacznie zwiększonym ryzykiem poronienia w pierwszym trymestrze [IV, B].

Leczenie i kontrola

Wybór optymalnej terapii jest wspólną decyzją zespołu medycznego, pacjentki i jej rodziny. Powinien być także dostosowany do zaawansowania ciąży, charakteru i zaawansowania raka, opcji leczenia i życzenia pacjentki. Zakończenie ciąży jest zalecane w przypadku zastosowania chemioterapii lub radioterapii w pierwszym trymestrze, konieczności radykalnej operacji ginekologicznej, niekorzystnego rokowania względem życia matki. Stosowanie chemioterapii jest bezpiecznie w drugim i trzecim trymestrze. Wiąże się ono z nieznacznie zwiększonym ryzykiem przedwczesnego porodu, urodzenia martwego płodu lub zahamowania jego wzrostu [III, B]. Poród powinien nastąpić w 32.–35. tygodniu ciąży, 3 tygodnie po ostatnim cyklu chemioterapii. Operacje chirurgiczne mogą być przeprowadzane bezpiecznie w pierwszych dwóch trymestrach, podczas gdy w trzecim trymestrze można decydować się na przeprowadzenie operacji po porodzie. Radioterapię należy stosować po porodzie [IV, C].

W pierwszym trymestrze można bezpiecznie stosować leki przeciwwymiotne (ondansetron, metoklopramid), lecz należy unikać kortykosteroidów [II, B]. Leki przeciwbólowe (paracetamol, opioidy, leki przeciwzapalne) [IV, B] i cytokiny wzrostu [V, D] stosowano u kobiet w ciąży i nie stwierdzono objawów niepożądanych. Stosowanie bifosfonianów i terapii hormonalnej należy

odłożyć na czas po porodzie. Należy unikać karmienia piersią w czasie chemioterapii.

Chociaż przerzuty do płodu lub łożyska są wyjątkowo rzadkie, zaleca się badanie histologiczne łożyska po porodzie.

Badania kontrolne kobiet, u których rozpoznano raka podczas ciąży oraz ich potomstwa, powinny być postępowaniem standardowym. Rokowanie u kobiet w ciąży nie jest gorsze niż pacjentek niebędących w ciąży, uwzględniając wiek i stopień zaawansowania i nie ulega pogorszeniu przez kolejne ciąże [III, B]. Ekspozycja płodu na chemioterapię i radioterapię nie wpływa niekorzystnie na długoterminowy rozwój psychofizyczny dzieci [IV, B].

Zachowanie płodności

Skutki gonadotoksyczne promieniowania jonizującego, chemioterapii i chirurgii zależą od wieku pacjenta, leczonego organu, dawki całkowitej i właściwości stosowanych substancji (tab. 3)

Operacje chirurgiczne zachowawcze lub zmodyfikowane należy przeprowadzać, jedynie jeśli nie wpłyną niekorzystnie na czas przeżycia pacjenta. Wszyscy pacjenci zagrożeni utratą płodności a nieposiadający dzieci powinni przedyskutować metodę przechowania komórek rozrodczych z zespołem medycznym.

Mężczyznom zaleca się przechowanie co najmniej 3 próbek spermy pobranych z 48-godzinnym okresem abstynencji [III, A]. Dla mężczyzn z azoospermią sposobem zachowania płodności może być pobranie spermy z jąder [V, D]. Chłopcy będący przed okresem dojrzałości płciowej mogą uczestniczyć w badaniach klinicznych dotyczących przechowywania komórek męczyznych plemników.

Jedynymi dostępnymi metodami zachowania płodności dla kobiet są przechowywanie zamrożonych embriionów i transpozycja jajników [III, A]. Metodami ekspe-

Tabela 3. Ryzyko gonadotoksyczności pod wpływem różnych czynników przeciwrakowych

Table 3. Risk of gonadotoxicity of various antineoplastic agents

Wysokie ryzyko	Średnie ryzyko	Małe/żadne ryzyko
Cyklofosamid	Doksorubicyna	Metotreksat
Busulfan	Cisplatyna	Bleomycyna
Melfalan	Karboplatyna	5-fluorouracyl
Chlorambucyl		Aktynomycyna D
Dakarbazyne		Merkaptopuryna
Prokarbazyne		Winkrystyna
Ifosfamid		
Tiotepa		
Iperyt azotowy		

rymentalnymi są jeszcze przechowywanie oocytów dla kobiet bez partnerów i przechowywanie tkanki jajników dla tych kobiet, które nie mogą zostać poddane stymulacji jajników lub są w wieku przed osiągnięciem dojrzałości płciowej.

Ochronę jajników przed chemioterapią poprzez zastosowanie analogu GnRH należy uważać za metodę eksperymentalną [III, C]. Pacjentki, które zachowały płodność po stosowaniu chemioterapii, powinny odłożyć planowanie dzieci na okres 12–18 miesięcy, aby zapewnić integralność komórek rozrodczych [IV, C].

Nota

Poziom dowodów [I–V] i stopnie rekomendacji [A–D] jako używane przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) podano w nawiasach kwadratowych. Stwierdzenia nieopatrzone stopniowaniem zostały uznane za uzasadnione standardy praktyki klinicznej przez ekspertów i ESMO.

Annals of Oncology 2007; 19 (supl. 2): ii108–ii109, by permission of Oxford University Press and European Society for Medical Oncology

Rak nabłonkowy jajnika

Występowanie

W krajach Unii Europejskiej stwierdza się rocznie 18 przypadków występowania raka jajnika i 12 przypad-

ków zgonów wskutek tej choroby na 100 000 kobiet. Średni wiek rozpoznania choroby to 63 lata. Liczba przypadków jej występowania wzrasta wraz z wiekiem, a szczyt zachorowań przypada na 8. dekadę życia. W wieku pomiędzy 70–74 rokiem życia typowe dla wieku występowanie ocenia się na 57 przypadków na 100 000 kobiet rocznie.

Rozpoznanie

Ostateczne rozpoznanie wymaga chirurgicznego pobrania wycinka. Rozpoznanie patologiczne powinno być postawione zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Podtypy nabłonkowego raka jajnika to:

- surowiczy;
- śluzowy;
- endometrioidalny;
- jasnokomórkowy;
- Brennera;
- mieszany;
- niezróżnicowany.

Stopnie zaawansowania i ocena ryzyka

Ocena chirurgiczna wymaga wykonania laparoskopii z dokładnym badaniem jamy brzusznej zgodnie z wytycznymi klinicznymi Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów (FIGO, *Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*). Jeżeli choroba jest ograniczona do jajnika, poza badaniem płynu z jamy otrzewnej zaleca się wykonanie biopsji otrzewnej przeponowej, okrężnicy, otrzewnej miednicznej i wycięcie

Tabela 4. Klasyfikacja raka jajnika według AJCC i FIGO

Table 4. Ovarian cancer classification according to AJCC and FIGO

Stopień	Występowanie nowotworu
I	Ograniczony do jajników
Ia	Jeden jajnik
Ib	Oba jajniki
Ic	Pęknięcie torebki, zmiany powierzchni lub komórki nowotworowe w popłuczynach otrzewnowych
II	Zajęcie narządów miednicy
Ila	Macica, jajowody
Ilb	Inne narządy miednicy
Ilc	Komórki nowotworowe w popłuczynach otrzewnowych, wodobrzusze
III	Zajęcie narządów jamy brzusznej i/lub regionalnych węzłów chłonnych
IIla	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej
IIlb	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej ≤ 2 cm
IIlc	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej > 2 cm i/lub regionalnych węzłów chłonnych
IV	Przerzuty odległe poza jamę otrzewnej

sieci okrężnicy, pobranie próbki lub wycięcie węzłów chłonnych przyaortalnych i miednicy mniejszej. Leczenie chirurgiczne powinien przeprowadzać odpowiednio wyszkolony onkolog ginekologiczny z doświadczeniem w leczeniu raka jajnika [III, B].

Stopnie zaawansowania według klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*) i FIGO przedstawiono w tabeli 4.

Do czynników korzystnych prognostycznie poza ocenianymi chirurgicznie należą:

- mała objętość guza (przed operacją i po niej);
- młodszy wiek;
- dobry stan ogólny;
- typ raka inny niż śluzowy lub jasnokomórkowy;
- rak dobrze zróżnicowany i brak wodobrzusza.

Do czynników korzystnych prognostycznie u pacjentek z chorobą w I stadium zaawansowania należą:

- niski stopień zaawansowania;

- zrosty;
- niewielkie wodobrzusze;
- podgrupa a/b vs. c i typ komórek inny niż jasnokomórkowe.

Przed rozpoczęciem leczenia chirurgicznego i/lub chemioterapii u chorej należy wykonać za pomocą tomografii komputerowej badanie jamy brzusznej i miednicy, RTG klatki piersiowej oraz ocenić stężenie CA125 w surowicy, morfologię z rozmazem oraz czynność nerek i wątroby.

Plan leczenia

Wybór metody leczenia chirurgicznego i chemioterapii pooperacyjnej zależy od stadium zaawansowania i innych kliniczno-patologicznych czynników prognostycznych.

Wczesne stadium choroby stopień: FIGO I i IIa

Leczenie chirurgiczne powinno objąć całkowitą histerektomię brzuszną, obustronne wycięcie przydatków, wycięcie sieci, liczne biopsje otrzewnej, w tym okołojelitowej i co najmniej pobranie węzłów chłonnych przyaortalnych i miednicy. U młodszych, pragnących zachować płodność pacjentek z guzem miejscowym, jednostronnym (stopień I) i korzystnym obrazem histologicznym, jednostronne usunięcie przydatków niekoniecznie może wiązać się z wysokim ryzykiem nawrotu. Należy wykonać biopsję klinową jajnika po drugiej stronie, jeżeli jego obraz nie jest prawidłowy. Guzy w stopniu FIGO I ściśle przylegające do innych struktur miednicy powinny zostać zakwalifikowane do wyższego stopnia zaawansowania — FIGO II, gdyż odsetek nawrotów wydaje się podobny.

Leczenie chirurgiczne jest właściwe w wypadku, gdy rak o stopniu FIGO Ia/b jest dobrze zróżnicowany, niejasnokomórkowy w badaniu histologicznym [I, A]. Powinno się przeprowadzić leczenie chirurgiczne, ocenę stopnia zaawansowania oraz rozważyć zastosowanie chemioterapii adjuwantowej w wypadku raka wszystkich stopni FIGO Ic i IIA oraz gdy rak o stopniu FIGO Ia/b jest niskozróżnicowany, ściśle przylegający, jasnokomórkowy w badaniu histologicznym [I, A].

W wypadku konieczności zastosowania chemioterapii należy rozważyć podanie 3 cykli karboplatyny [pole pod krzywą (AUC, *area under curve*) 5–7 mg/ml/min] (oraz paklitaksel w dawce 175 mg/m²/3 h, jeśli nowotwór jest we wczesnym stopniu zaawansowania [II, A]. W pozostałych przypadkach właściwe jest podanie 6 cykli karboplatyny ± paklitaksel.

Choroba zaawansowana: FIGO stopień IIb–IIlc

Leczenie chirurgiczne obejmuje radykalną histerektomię brzuszną i obustronne usunięcie przydatków z usunięciem sieci z biopsjami oceniającymi stopień zaawansowania jako IIb–IIlc. Powinno się przeprowadzić pier-

wotne wycięcie guza w celu cytoredukcji tak, by nie pozostawić choroby resztkowej.

Zalecana chemioterapia dla chorych z zaawansowanym rakiem jajnika w stadium IIb–IIIc to karboplatyna AUC 5–7 mg/ml/min ± paklitaksel 175 mg/m²/3 h co 3 tygodnie w 6 cyklach.

Jeżeli nie przeprowadzono maksymalnej pierwotnej cytoredukcji, dodatkową chirurgię odbarczającą w przebiegu leczenia powinno się rozważyć u chorych, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię, lub z cechami choroby stabilnej [II, B]. Chirurgię obarczającą najkorzystniej jest przeprowadzić po 3 cyklach chemioterapii z następnymi kolejnymi 3 cyklami.

Nie ma dowodów na to, że wzrosną szanse przeżycia pacjentek, u których choroba wydaje się w remisji całkowitej, dzięki chirurgii typu *second look* przeprowadzonej po zakończeniu chemioterapii. Taka procedura może być podjęta jedynie w ramach badań klinicznych. Podobnie niejasne jest znaczenie wtórnej redukcji masy guza podczas laparotomii typu *second look*. W centrach, w których istnieje taka możliwość, powinno się rozważyć zastosowanie chemioterapii dootrzewnowej u wybranych pacjentek.

Alternatywną strategią jest chemioterapia neoadjuwantowa u chorych z guzem ocenionym pierwotnie jako nieresekcyjny z powodu guza lub czynników zależnych od pacjentki. Jednakże dostępne dane sugerują, że szanse na przeżycie mogą być niższe niż w wypadku zastosowania pierwotnego leczenia chirurgicznego z chemioterapią.

Choroba zaawansowana: stopień FIGO IV

Leczenie chirurgiczne z maksymalną cytoredukcją w pierwotnej laparotomii może zwiększyć szanse na przeżycie pacjentek w IV stopniu zaawansowania choroby [III, B], aczkolwiek w badaniach klinicznych nie rozważano tej kwestii.

W przypadku młodszych pacjentek w dobrym stanie ogólnym z wysiękiem w opłucnej jako jedynym umiejscowieniem choroby poza jamą brzuszną, małymi przerzutami i bez znacznego upośledzenia funkcji narządów należy rozważyć podobne postępowanie chirurgiczne.

Jeżeli nie planuje się leczenia chirurgicznego, diagnozę należy potwierdzić na podstawie biopsji. Powinno się także zastosować chemioterapię, tak jak opisano to powyżej dla stopnia FIGO IIb–IIIc.

Ocena odpowiedzi

Stopień stężenia CA125 podczas chemioterapii ściśle wiąże się z odpowiedzią na leczenie, czyli także z szansą na przeżycie [III, A]. Stężenie CA125 powinno się sprawdzać w regularnych odstępach w czasie chemioterapii (np. przed każdym cyklem).

U pacjentek z nieprawidłowym obrazem w wyjściowej tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) badanie należy powtórzyć po 6. cyklu. Jeżeli są dowody na brak odpowiedzi (np. brak zmniejszenia stężenia CA125) wskazane może być wykonanie tomografii komputerowej wcześniej. U pacjentek, u których wyjściowy wynik CT jest prawidłowy i brak biochemicznych wskaźników progresji choroby, nie jest konieczne przeprowadzanie dalszych badań CT.

Badanie CT po 3. cyklu chemioterapii należy rozważyć w wypadku pacjentek z negatywnym wynikiem stężenia CA125 w surowicy lub chorych, u których planuje się przeprowadzenie odbarczającego leczenia chirurgicznego.

Najnowsze dane sugerują, że nie ma wskazań do leczenia podtrzymującego/konsolidującego po 6 cyklach chemioterapii. Można jednak przedyskutować z pacjentką dane wynikające z podawania paklitakselu przez 12 miesięcy, gdyż istnieje potencjalna korzyść z tego leczenia w zakresie czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progress-free survival*) [II, C] szczególnie w wypadku pacjentek z niskim stężeniem CA125 [III, B]. U chorych z częściową odpowiedzią (lub podwyższonym CA125) po 6 cyklach chemioterapii z cechami utrzymującej się odpowiedzi w stężeniu CA125 można rozważyć podanie kolejnych 3 cykli tego samego leczenia [V, B].

Badania kontrolne

Zaleca się przeprowadzenie badań podmiotowych, przedmiotowych, w tym badanie miednicy co 3 miesiące przez 2 lata, co 4 miesiące w 3. roku i co 6 miesięcy w 4. i 5. roku po leczeniu, aż do wystąpienia objawów progresji choroby.

Dzięki badaniu stopnia stężenia CA125 można przewidzieć nawrót choroby [I, A]. Oceny stężenia CA125 należy dokonywać podczas każdej wizyty kontrolnej. W razie wystąpienia klinicznych znamion progresji choroby lub w razie niepokojącego wyniku badania stężenia CA125 należy wykonać CT.

Nawrót choroby

U chorych z nawrotem po długim (> 1 roku) czasie od pierwotnego leczenia chirurgicznego należy wykonać leczenie chirurgiczne nawrotu guza [III, A]. Pacjentkom z nawrotem po długim (> 6 miesięcy) czasie od pierwotnej chemioterapii należy zaproponować chemioterapię złożoną opartą na pochodnych platyny (karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + gemcytabina) [I, A]. Chore z nawrotem po czasie krótszym niż 6 miesięcy z drugim lub kolejnym nawrotem powinny otrzymać chemioterapię paliatywną pod postacią pe-

gyłowanej doksorubicyny liposomalnej, gemcytabiny lub topotekanu.

Nota

Poziom dowodów [I–V] i stopnie rekomendacji [A–D] stosowane przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) podano w nawiasach kwadratowych. Stwierdzenia nieopatrzone stopniowaniem zostały uznane przez ekspertów i ESMO za uzasadnione standardy praktyki klinicznej.

Annals of Oncology 2007; 18 (supl. 2): ii12–ii14, by permission of Oxford University Press and European Society for Medical Oncology

Rak szyjki macicy (C. Haie-Meder, P. Morice, M. Castiglione)

Występowanie

W Unii Europejskiej stwierdza się rocznie 13,2 przypadków zachorowań na raka szyjki macicy oraz 5,9 zgonów wskutek tej choroby na 100 000 kobiet.

Rozpoznanie

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) rozpoznanie powinno być oparte na ocenie histopatologicznej wycinka.

Stopnie zaawansowania

Rutynowa ocena zaawansowania choroby opiera się na lekarskim badaniu przedmiotowym, badaniu ginekologicznym, obrazie morfologicznym krwi oraz innych badaniach laboratoryjnych, w tym oceniających funkcje wątroby i nerek. Rezonans magnetyczny jest badaniem lepiej oceniającym rozległość guza niż tomografia komputerowa, natomiast do oceny węzłów chłonnych można zastosować obie powyższe metody. Badanie rezonansem magnetycznym miednicy i jamy brzusznej powinno być metodą z wyboru [III, A]. Przerzuty w klatce piersiowej można ocenić za pomocą tomografii komputerowej. Monitorowanie stężenia antygenu raka płaskonabłonkowego (SCC, *squamous cell carcinoma*) może być przydatną metodą kontroli chorych z rakiem płaskonabłonkowym, u których stężenie tego antygenu było początkowo podwyższone. Ocena chirurgiczna węzłów chłonnych miednicy mniejszej i przyaortalnych jest opcjonalna, a zastosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) jest obecnie poddawane ocenie.

Najpowszechniej stosuje się klasyfikację Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów (FIGO) opartą na badaniu klinicznym.

Leczenie

Niezbędne jest leczenie interdyscyplinarne zależne od rozmiaru i rozległości guza.

Stopień zaawansowania IA1 według FIGO

Na leczenie standardowe składa się konizacja w granicach zdrowych tkanek lub proste wycięcie macicy (w zależności od wieku pacjentki) [III, B]. W przypadku zajęcia przestrzeni limfatyczno-krwionośnej zaleca się usunięcie węzłów miednicy mniejszej [III, B]. U chorych z zajęciem węzłów miednicy na leczenie standardowe składa się jednoczesne zastosowanie radiochemioterapii uzupełniającej [I, B].

Stopień zaawansowania IA2 według FIGO

Standardowe jest leczenie chirurgiczne. Opcje leczenia chirurgicznego to konizacja lub amputacja szyjki macicy u młodych pacjentek i proste lub radykalne usunięcie macicy u pozostałych chorych [III, B]. Wskazane jest wykonanie limfadenektomii [III, B]. U pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych miednicy standardowym leczeniem jest jednoczesna radiochemioterapia uzupełniająca [I, B].

Stopień zaawansowania IB1 według FIGO

Nie określono leczenia standardowego dla tego stopnia zaawansowania. Możliwości terapii obejmują operację chirurgiczną, naświetlanie ze źródeł zewnętrznych z brachyterapią lub połączenie leczenia chirurgicznego i radioterapii [III, B].

Standardowe postępowanie chirurgiczne składa się z radykalnego wycięcia macicy, obustronnego usunięcia przydatków (opcjonalna) i węzłów chłonnych miednicy mniejszej. Operacja zachowawcza może zostać zaproponowana w przypadku guza o bardzo dobrych czynnikach prognostycznych. Połączenie radioterapii i chirurgii zwykle polega na brachyterapii przedoperacyjnej, a następnie po 6–8 tygodniach — operacji. U pacjentek leczonych najpierw chirurgicznie lub przedoperacyjną brachyterapią z następową operacją, z zajęciem węzłów chłonnych miednicy, na standardowe leczenie składa się jednoczesna radiochemioterapia uzupełniająca [I, B].

Stopień zaawansowania IB–IVA według FIGO

Jednoczasowa radiochemioterapia jest rozwiązaniem standardowym [I, A]. Przynosi ona więcej korzyści niż zastosowanie wyłącznie radioterapii pod względem kontroli miejscowej, liczby przerzutów, czasu przeżycia wolnego od choroby i całkowitego przeżycia, nato-

miast wiąże się ze zwiększoną toksycznością (wobec przewodu pokarmowego i toksycznością hematologiczną) działań niepożądanych [I, A]. Pacjentki w zaawansowanym stadium III i IVA mogą odnieść mniejsze korzyści niż pacjentki w stadium IB2–IIA/B. Radiochemioterapia oparta na związkach platyny jest postępowaniem standardowym. Naświetlanie ze źródeł zewnętrznych łączy się z brachyterapią, a całkowity czas leczenia nie powinien przekroczyć 55 dni [III, B]. Opcją jest uzupełniająca histerktomia zewnątrzpowięziowa. Chemioterapia neoadjuwantowa nadal jest zagadnieniem kontrowersyjnym i poddana jest obecnie badaniom przez EORTC (55994).

Stopień zaawansowania IVB według FIGO

Potencjalne korzyści przynosi chemioterapia złożona oparta na związkach platyny [III, B].

Nawrót miejscowy i przerzuty

Dla większości pacjentek postępowaniem standardowym jest chemioterapia paliatywna. Interwencja chirurgiczna (egzenteracja w większości przypadków) i radioterapia stanowią opcje leczenia w wybranych przypadkach.

Badania kontrolne

Badanie kliniczne wraz z ginekologicznym, z wykonaniem rozmazu PAP (zmiany u pacjentek naświetlanych) wykonuje się co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata i co 6 miesięcy przez następne 3 lata, a następnie — raz w roku.

Nota

Poziom dowodów [I–IV] i stopnie rekomendacji [A–D] jako używane przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) podano w nawiasach kwadratowych. Stwierdzenia nieopatrzone stopniowaniem zostały uznane za uzasadnione standardy praktyki klinicznej przez ekspertów i ESMO.

Annals of Oncology 2008; 19 (supl. 2): ii17–ii18, by permission of Oxford University Press and European Society for Medical Oncology

Rak trzonu macicy (M. M. Baekelandt, M. Castiglione)

Występowanie

W Unii Europejskiej stwierdza się rocznie 16 przypadków raka endometrium macicy na 100 000 kobiet (za-

kres 13–24). Stopień śmiertelności sięga 4–5 przypadków na 100 000 kobiet rocznie.

Ryzyko rozwoju raka trzonu macicy w ciągu życia wynosi około 1,7–2%, a współczynnik standaryzowany względem wieku wzrasta w większości krajów rozwiniętych.

Rozpoznanie

Zgodnie z patologiczną klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) rozpoznanie raka trzonu macicy wymaga potwierdzenia w badaniu histopatologicznym. Około 80% nowotworów trzonu macicy ma charakter endometrioidalny. Inne rozpoznawane podtypy to raka macicy to:

- rak surowiczny (5–10%);
- jasnokomórkowy (1–5%);
- śluzowy;
- mieszany;
- płaskonabłonkowy;
- z komórek nabłonka przejściowego;
- niezróżnicowany.

Ostatnio zakwalifikowano endometrialne mięsakoraki jako podtyp raka endometrium o złym rokowaniu.

Ocena stopnia zaawansowania i ryzyka

Stopień zaawansowania raka trzonu ocenia się na drodze chirurgicznej. Minimum procedur to pobranie płynu otrzewnej lub wyskrobin z macicy, dokładne badanie jamy brzusznej i miednicy oraz obszaru węzłów przyaortalnych, a także całkowite usunięcie macicy z obustronnym usunięciem przydatków. W przypadkach o dużym ryzyku zaleca się usunięcie sieci (raki surowicze) oraz wycięcie zaotrzewnowych węzłów chłonnych, aczkolwiek wpływ tych procedur na czas przeżycia pozostaje niejasny [III, C].

Najpowszechniej stosowany system oceny zaawansowania rekomendowany przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (FIGO) przedstawiono w tabeli 5.

Stopień zróżnicowania

Rak endometrium powinien być oceniany w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego:

- G1 — rak lity stanowi < 5% guza;
- G2 — rak lity stanowi 5–50% guza;
- G3 — rak lity stanowi > 50% guza.

Zauważalna atypia jąder, nieodpowiadająca stopniowi struktury architektonicznej, powoduje wzrost stopnia zaawansowania z 1 lub 2 o jeden stopień wyżej w klasyfikacji.

Przed operacją powinno się poddać pacjentkę badaniu RTG klatki piersiowej, badaniu klinicznemu i gi-

Tabela 5. Klasyfikacja raka trzonu macicy według FIGO

Table 5. Endometrium carcinoma classification according to FIGO

Stopień	Występowanie nowotworu
I	Ograniczony do trzonu macicy
Ia	Guz ograniczony do endometrium
Ib	Naciek do głębokości mniejszej niż 50% grubości mięśniówki
Ic	Naciek głębszy niż 50% grubości mięśniówki
II	Zajęta szyjka macicy
Ila	Zajęte tylko gruczoły szyjkowe
IIb	Naciekanie podścieliska szyjki macicy
III	Naciek poza macicą
IIIa	Guz nacieka błonę surowiczą i/lub przydatki, i/lub komórki nowotworowe obecne w jamie otrzewnej
IIIb	Występują przerzuty do pochwy
IIIc	Występują przerzuty do węzłów chłonnych miednicy lub przyaortalnych
IV	Naciekanie narządów sąsiednich lub przerzuty odległe
Iva	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy
IVb	Przerzuty odległe do węzłów chłonnych jamy brzusznej lub pachwinowych

nekologicznemu z USG przezpochwową oraz laboratoryjnemu badaniu morfologii krwi i ocenie czynności wątroby i nerek. Badanie jamy brzusznej i węzłów przestrzeni zaotrzewnowej za pomocą tomografii komputerowej pozwala na stwierdzenie obecności przerzutów poza jamą macicy. Najlepszym badaniem oceniającym rozprzestrzenienie choroby w jamie macicy i miednicy jest rezonans magnetyczny z zastosowaniem kontrastu [I, A].

Do określenia niezależnych czynników prognostycznych służą:

- klasyfikacja chirurgiczna według FIGO;
- stopień zaawansowania histologicznego;
- głębokość zajęcia błony mięśniowej;
- typ histologiczny;
- wiek;

- zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowej;
- zajęcie szyjki macicy.

Blisko 75% pacjentek w I stopniu zaawansowania można podzielić na trzy grupy ryzyka w zależności od wskaźników nawrotu choroby i przeżycia:

I — ryzyko niskie:

- stopień Ia/Ib, zaawansowanie 1 lub II, histologicznie endometrioidalny;

II — ryzyko średnie;

- stopień Ic, zaawansowanie 1 lub 2, histologicznie endometrioidalny;

- stopień Ia/Ib, zaawansowanie 3, histologicznie endometrioidalny;

III — ryzyko wysokie;

- stopień Ic, zaawansowanie 3, histologicznie endometrioidalny;

- stopień Ia lub Ib lub Ic, surowiczy, jasnokomórkowy, drobnokomórkowy lub niezróżnicowany.

Plan leczenia

Rodzaj operacji chirurgicznej i leczenia pooperacyjnego zależy od stopnia zaawansowania i pozostałych kliniczno-patologicznych czynników ryzyka.

Stopień I

W grupie niskiego ryzyka nie stosuje się terapii adjuwantowej.

W grupie średniego ryzyka radioterapia adjuwantowa miednicy znacznie zmniejsza ryzyko nawrotów w obszarze miednicy/szyjki macicy, lecz nie ma wpływu na czas przeżycia ogólnego (OS, *overall survival*) [I, A].

W grupie średniego ryzyka, u pacjentek obarczonych dwoma lub trzema głównymi czynnikami ryzyka (wiek > 60 rż., głębokie naciekanie lub guz G3) wskaźnik nawrotu miejscowego wynosi > 15%. Zaleca się wówczas zastosowanie adjuwantowej radioterapii miednicy (i/lub dopochwowej) [II, B].

W grupie wysokiego ryzyka zaleca się zastosowanie radioterapii na obszarze miednicy w celu zwiększenia kontroli miejscowej. Wysoki odsetek występowania przerzutów odległych wymaga zastosowania najnowszych metod terapii adjuwantowej mających na celu zwiększenie wskaźników przeżycia w tej grupie [II, B]. Najnowsze badania wykazały zwiększenie odsetka przeżycia w wyniku zastosowania chemioterapii adjuwantowej.

Stopień II

Stopień IIa — zaleca się w tym wypadku taki typ leczenia jak w przypadku stopniu I.

Stopień IIb — zaleca się w tym wypadku rozszerzone radykalne wycięcie macicy, obustronne usunięcie przydatków i węzłów chłonnych. Pacjentki poddane histerektomii zewnątrzpowięziowej lub takie, które charak-

teryzuje wysokie ryzyko choroby (zgodnie z definicją dla stopnia I), powinno się poddać radioterapii adjuwantowej (z/bez dopochwowej).

Zastosowanie adjuwantowe czynników progestagenowych w przypadku nowotworów *endometrium* o niskim stopniu zaawansowania nie zwiększa wskaźników przeżycia i nie zaleca się go [I, A].

Stopień III i IV

Można rozważyć zastosowanie maksymalnej chirurgicznej cytoredukcji u pacjentek w dobrym stanie ogólnym [III, B].

Pacjentki zakwalifikowane do III stopnia choroby powinny się leczyć jak pacjentki z nowotworem w I lub II stopniu jedynie na podstawie pozytywnego wyniku cytologii płynu z otrzewnej choroby i w zależności od pozostałych danych kliniczno-patologicznych.

Radioterapia miednicy mniejszej pozwala zwiększyć kontrolę tego obszaru.

Zastosowanie w leczeniu monocyfynowym cisplatyny, karboplatyny, antracykliny i paklitakselu charakteryzuje znaczny procent odpowiedzi na leczenie.

Połączenie doksorubicyny i cisplatyny z paklitaksemem (z zabezpieczeniem szpiku kostnego) znacząco poprawia czas wolny od postępu choroby (PFS) i całkowity czas przeżycia (OS) w porównaniu z zastosowaniem doksorubicyny i cisplatyny, lecz następuje to kosztem zwiększenia stopnia toksyczności. Takiego rozwiązania nie można rozważać jako leczenia standardowego [I, A].

Chemioterapia złożona z cisplatyny i doksorubicyny znacznie poprawia parametry PFS i OS u pacjentek po optymalnej operacji choroby w stadium III i IV w porównaniu z efektami radioterapii całej jamy brzusznej oraz typu *boost* zastosowanej na miednicę [I, A].

Ze względu na toksyczność wspomnianego rozwiązania można rozważyć zastosowanie chemioterapii złożonej z karboplatyny i paklitakselu jako alternatywnego leczenia [III, B].

Zalecane dawkowanie, liczba kursów chemioterapii i ocena odpowiedzi są takie, jakie zaleca się w wypadku raka jajnika w stopniu zaawansowanym.

Zastosowanie pochodnych progesteronów, na przykład octanu medroksyprogesteronu w dawce 200 mg dziennie, objawia się aktywnością w guzach z ekspresją hormonalnych receptorów steroidowych (głównie zmiany G1 i G2) [III, B].

Badania kontrolne

Większość nawrotów pojawia się w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu, zatem w tym czasie zalecane jest przeprowadzanie badania przedmiotowego i ginekologicznego co 3–4 miesiące. W 4. i 5. roku po leczeniu zaleca się badania kontrolne co 6 miesięcy, a następnie — co

roku. Nie stwierdzono wpływu rutynowej strategii badań kontrolnych na czas przeżycia. Jednakże, ponieważ znaczna liczba pojedynczych nawrotów pojawia się w pochwie i miednicy mniejszej, ich wczesne wykrycie i skuteczne leczenie powinno być głównym celem badań kontrolnych. Nie udowodniono korzyści z rutynowych badań dodatkowych, takich jak wymaz PAP lub rentgenografia.

Nota

Poziom dowodów [I–V] i stopnie rekomendacji [A–D] jako używane przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) podano w nawiasach kwadratowych. Stwierdzenia nieopatrzone stopniowaniem zostały uznane za uzasadnione standardy praktyki klinicznej przez ekspertów i ESMO.

Annals of Oncology 2008; 19 (supl. 2): ii19–ii20, by permission of Oxford University Press and European Society for Medical Oncology

Piśmiennictwo

Rak, płodność i ciąża

1. Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: Poena magna, not anymore. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 126–140.
2. Loibl S., Minckwitz G., Gwyn K. i wsp. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106: 237–246.
3. Mazze R., Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: A registry of 5405 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1178–1185.
4. Nicklas A., Baker M. Imaging strategies in pregnant cancer patients. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 623–632.
5. International Commission on Radiological Protection: Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP publication 90. *Ann. ICRP* 2003; 33: 5–206.
6. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 283–291.
7. Aviles A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin. Lymphoma* 2001; 2: 173–177.
8. Shin D., Lo K.C., Lipshultz L.I. Treatment options for the infertile male with cancer. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 48–50.
9. Orwig K.E., Schlatt S. Cryopreservation and transplantation of spermatogonia and testicular tissue for preservation of male fertility. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 51–56.
10. Marhthom E., Cohen I. Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2006; 62: 58–72.
11. Donnez J., Martinez-Madrid B., Jadoul P. i wsp. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Human Reprod. Update* 2006; 12: 519–535.

Rak nabłonkowy jelita

1. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. i wsp. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1248–1259.
2. Trimbos J.B., Parmar M., Vergote I. i wsp. International collaborative ovarian neoplasm trial 1 and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 105–112.

3. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 505–515.
4. Bell J., Brady M.F., Young R.C. i wsp. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 432–439.
5. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. i wsp. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1–6.
6. Piccart M.J., Bertelsen K., James K. i wsp. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 699–708.
7. Ozols R.F., Bundy B.N., Greer B.E. i wsp. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3194–3200.
8. du Bois A., Luck H.J., Meier W. i wsp. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 1320–1330.
9. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. i wsp. Intrapertoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 34–43.
10. Rustin G.J., Nelstrop A.E., McClean P. i wsp. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1545–1551.
11. Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S. i wsp. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2460–2465.
12. van der Burg M.E., van Lent M., Buyse M. i wsp. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 629–634.
13. Rose P.G., Nerenstone S., Brady M.F. i wsp. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2489–2497.
14. Rustin G.J., Quinn M., Thigpen T. i wsp. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 487–488.
7. Landoni F., Maneo A., Colombo A. i wsp. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–540.
8. Dargent D. Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185: 370–374.
9. Green J.A., Kirwan J.M., Tierney J.F. 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: 781–786.
10. Haie-Meder C., Fervers B., Fondrinier E. i wsp. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers: evidence update bulletin 2004. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1600–1608.
11. Lukka H., Hirte H., Fyles A. i wsp. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer - a meta-analysis. *Clin. Oncol.* 2002; 14: 203–212.
12. Girinsky T., Rey A., Roche B. i wsp. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 27: 1051–1056.
13. Keys H.M., Bundy T.M., Stehman F.B. i wsp. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol. Oncol.* 2003; 89: 343–353.
14. Timotheadou E., Gore M.E. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 2419–2421.
15. Tzioras S., Pavlidis N., Paraskevaicis E. i wsp. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33: 24–38.
16. Kew F.M., Roberts A.P., Cruickshank D.J. The role of routine follow-up after gynaecological malignancy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005; 15: 413–419.
17. Kew F.M., Cruickshank D.J. Routine follow-up after treatment for a gynaecological cancer: a survey practice. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 380–384.

Rak endometrium

Rak szyjki macicy

1. Arbyn M., Raifu A.O., Autier P. i wsp. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1708–1715.
2. Bipat S., Glas A.S., van der Velden J. i wsp. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol. Oncol.* 2003; 91: 59–66.
3. Bolli J.A., Salvat J., Sarrazin R. i wsp. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 1994; 55: 169–173.
4. Winter R. Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 1998; 24: 433–436.
5. Benedet J.L., Anderson G.H. Stage IA carcinoma of the cervix revisited. *Obstet. Gynecol.* 1996; 87: 1052–1059.
6. Gaducci A., Sartori E., Maggino T. i wsp. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; 24: 513–516.
1. Kinkel K., Kaji Y., Yu K.K. i wsp. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212: 711–718.
2. Trimble E.L., Kosary C., Park R.C. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 1998; 71: 340–343.
3. Scholten A.N., van Putten W.L.J., Beerman H. i wsp. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 834–838.
4. Martin-Hirsch P.L., Jarvis G.J., Kitchener H., Lilford R.J. Progestagens for endometrial cancer (Cochrane review). *Cochrane Library* 2001 (Issue 4). Update Software, Oxford, UK.
5. Lambrou N.C., Gomez-Marin O., Mirhashemi R. i wsp. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 653–658.
6. Aapro M.S., van Wijk F.H., Bolis G. i wsp. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 441–448.
7. Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D. i wsp. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2159–2166.
8. Randall M.E., Brunetto G., Muss H.B. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study.