

ZHODNOCENÍ LÉČBY PACIENTEK S DIAGNÓZOU KARCINOMU ČÍPKU DĚLOŽNÍHO LÉČENÝCH SAMOSTATNOU RADIOTERAPIÍ VERSUS KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIÍ

EVALUATION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER TREATED BY RADIOTHERAPY ALONE VERSUS CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY

KMONÍČKOVÁ E.¹, PAVLOVIČOVÁ H.²

¹Ústav radiační onkologie 1.LF UK, FN Bulovka Praha 8

²ÚAMVT PŘF UK Praha

Souhrn

Cílem šetření bylo retrospektivní porovnání výsledků léčby a vedlejších účinků u pacientek s pokročilým karcinomem čípku děložního léčených samostatnou radioterapií versus konkomitantní chemoradioterapií. 193 pacientek bylo rozděleno do dvou skupin podle způsobu léčby, který podstoupily. 93 pacientek léčených radikální samostatnou či adjuvantní radioterapií tvořilo první skupinu a 100 žen léčených radikální či pooperační chemoradioterapií druhou skupinu. **Metodou** Kaplan-Meier na 5% hladině významnosti jsme porovnávaly dobu do relapsu a dobu přežívání mezi těmito dvěma skupinami pacientek. Celkově mezi oběma způsoby léčby statisticky významný rozdíl mezi dobou do relapsu či délkou přežití nebyl prokázán. Pokud se však vzaly v úvahu pouze pacientky s pozitivními lymfatickými uzlinami, pak s ohledem na délku doby do relapsu (Log Rank test, $p=0,023<0,05$) i na celkovou dobu přežití (Log Rank test, $p=0,012<0,05$) se konkomitantní chemoradioterapie ukázala jako efektivnější způsob léčby. Po dvou resp. pěti letech bylo bez relapsu 74,2% resp. 67,0% pacientek léčených konkomitancí a 62,7% resp. 31,3% pacientek po samostatné radioterapii. Po uplynutí doby dvou resp. pěti let přežívalo 81,7% resp. 73,8% pacientek léčených konkomitancí a 78,9% resp. 35,4% pacientek léčených samostatnou radioterapií. S výjimkou akutní gastrointestinální toxicity a časně toxicity močového traktu byla celkově toxicita léčby konkomitantní chemoradioterapií hodnocena Chí-kvadrát testem jako statisticky významně vyšší.

Klíčová slova: karcinom čípku děložního, radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie

Summary

The purpose of the retrospective study was to determine whether concurrent chemoradiotherapy is better than radiotherapy alone in respect of treatment results and side-effects of patients with advanced cervical carcinoma. The total number of patients included in the study was 193. Patients were divided into two groups. 93 patients were treated with adjuvant radiotherapy or radiotherapy alone and 100 patients were treated with radical or adjuvant concurrent chemoradiotherapy. DFS (Disease-Free Survival) and OS (Overall Survival) were compared between the two patient groups by the Kaplan-Meier method at 5% of significance level. In general, there was no significant difference between DFS and OS of patients in the two tested groups. However, when only the patients with positive lymph nodes were analysed, then chemoradiotherapy has proved to be more efficient therapy in terms of DFS duration (Log-Rank test, $p=0,023<0,05$) and OS duration (Log-Rank test, $p=0,012<0,05$). 74,2% (67,0% resp.) patients treated by chemoradiation and 62,7% (31,3% resp.) patients treated by radiation alone were without relaps after 2 (5 years resp.). 81,7% (73,8% resp.) patients treated by chemoradiation and 78,9% (35,4% resp.) patients treated by radiation alone were alive after 2 (5 years resp.). With the exception of acute gastrointestinal and early urinary tract toxicity, the general toxicity in concurrent chemoradiotherapy was significantly higher when evaluated by Chi-square test.

Key words : cervical cancer, radiotherapy, concurrent chemoradiotherapy

Úvod:

Karcinom děložního čípku je řazen celosvětově mezi hlavní zdravotní problémy. Od počátku 80.let je u nás výskyt zhoubného novotvaru čípku děložního relativně stálý a pohybuje se kolem 20-21 onemocnění na 100 000 žen, v roce 2002 to byly

4% všech nově hlášených novotvarů v naší republice. Ve stejném roce bylo hlášeno 399 úmrtí na tuto diagnózu [1]. Nejlepších léčebných výsledků dosahujeme u pacientek s iniciálním stádiem onemocnění. 5-leté přežití pro stádium IB2-IIIB je v literatuře udáváno 60-70%, pro stádium IIIA 25-30%, IIIB

25-30% a 10-15% pro stadium IVA [2]. Tradiční léčbou invazivního karcinomu čípku děložního bylo operativní řešení a radioterapie, v některých případech kombinace obou těchto léčebných modalit. Pro lokálně pokročilá stadia onemocnění (stádium IIB a vyšší) se stala radioterapie metodou volby. Pro pacientky s takto pokročilým onemocněním klesá šance na úplné vyléčení především s velikostí primárního nálezu, podstatně horší prognózu přežívání mají ženy s metastatickým postižením spádových lymfatických uzlin. I s nástupem zvýšení celkové dávky radioterapie, nástupem kvalitnějších ozařovacích přístrojů a plánovacích programů, zlepšením a zpřesněním ozařovacích technik i využitím dalších léčebných modalit, jako např. hypertermie, radioterapie těžkými částicemi, léčba alternativními frakcionačními režimy, zavedením HDR brachyradioterapie, užití hypoxie se výsledky léčby od šedesátých let příliš nezlepšily [3].

V posledních letech demonstrovalo několik randomizovaných celosvětových studií zlepšení přežívání při konkomitantním podávání chemoterapie s radioterapií. Studie šetřily a porovnávaly různé cytostatické preparáty, porovnávaly různé režimy podání chemoterapie, hodnotily DFS, OS, toxický efekt léčby [4,5,6,7]. Chemoterapie v konkomitanci s radioterapií se ukázala jako potenciační agens pro usmrcování tumorozních buněk, dále jako inhibitor reparačních procesů po radiačním poškození buněk a induktor buněčné synchronizace. Přínos chemoterapie je také v tom, že způsobuje recruitment buněk z G0 fáze do buněčného cyklu a především zmenšuje nádorovou masu, čímž zbývá menší objem tumoru jako cíl pro další léčebnou modalitu.

Jako vhodný agens k potenciaci radioterapie u pokročilého karcinomu čípku děložního doporučila většina publikovaných prací cisplatinu [2,8,9,10,11,12,13,14,15].

Cisplatinu má navíc jen omezenou hematologickou toxicitu, takže její použití nebývá důvodem přerušení cyklu radioterapie, čímž nedojde k prodloužení celkového léčebného procesu [3].

Metody a materiál:

Od roku 1999 jsme na Ústavu radiační onkologie FNB a 1.LF zařadili do léčebného protokolu konkomitantní chemoradioterapii pro pacientky s pokročilým karcinomem čípku děložního tam, kde takovou léčbu umožňuje celkový stav pacientky, její ledvinné funkce a hematologické parametry. Léčbu konkomitantní chemoradioterapií navrhujeme tedy všem pacientkám s nádorem velikosti T2b a výše a všem pacientkách s pozitivními lymfatickými uzlinami. Pacientky s pokročilým onemocněním, které ale nesplňují podmínky podání cisplatinu, jsou léčeny tak, jak tomu bylo před zavedením konkomitance, tedy radikální samostatnou radioterapií. Pacientky jsou před zahájením léčby podrobně informovány o způsobu léčby, jejím průběhu a event. vedlejších komplikacích a podepisují informovaný souhlas s léčbou.

Charakteristika pacientek:

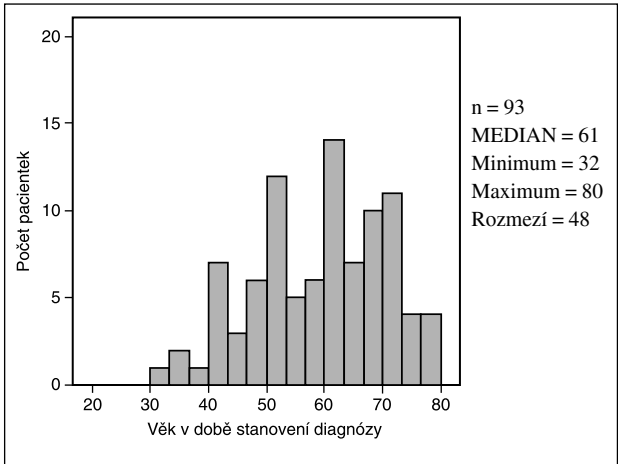
V této studii byla zpracována data 193 pacientek, 93 žen bylo léčeno samostatnou radikální nebo pooperační radioterapií, 100 pacientek bylo léčeno konkomitantní radikální anebo pooperační chemoradioterapií (tab.č.1). Do studie jsme zařadili ženy léčené v časovém rozmezí r. 1997 – 2003.

Tabulka č.1.: Počty pacientek podle typu léčby a podstoupení operace

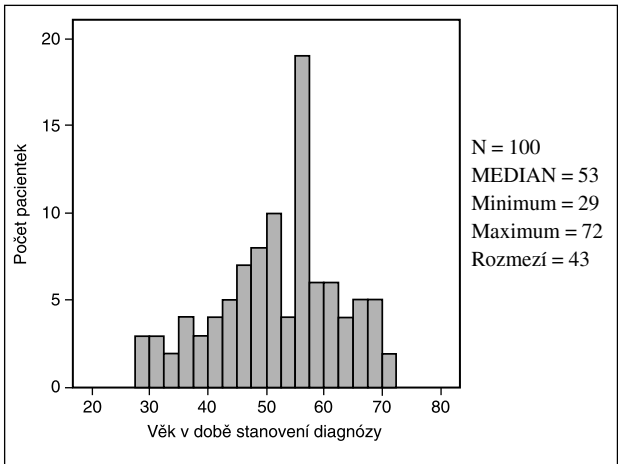
Typ léčby	Postup léčby	Počet	%
Samostatná radioterapie	operace nepředcházela	78	83,9
	operace předcházela	15	16,1
	Total	93	100
Konkomitantní chemoradioterapie	operace nepředcházela	67	67,0
	operace předcházela	33	33,0
	Total	100	100

Věkové rozvrstvení obou skupin znázorňují grafy č.1a, 1b. Zastoupení pacientek dle TNM stádia onemocnění ukazují tabulky č.2, č.3 a č.4. V obou skupinách převažují pacientky s onemocněním stádia T2b. Histologický nález spinocelulárního karcinomu zvysoka dominuje v obou skupinách (tab.č.5). Grading onemocnění prezentuje tab.č.6.

Graf č. 1a: Histogram věku pacientek léčených samostatnou radioterapií



Graf č. 1b: Histogram věku pacientek léčených konkomitantní chemoradioterapií



Tabulka č. 2.: Počty pacientek podle typu léčby a stagingu tumoru

Staging Tumoru	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
T1a2+T1b1	2	2,2	4	4,0
T1b2	6	6,5	29	29,0
T2a	5	5,4	3	3,0
T2b	59	63,4	53	53,0
T3a	1	1,0	1	1,0
T3b	20	21,5	10	10
Total	93	100	100	100

Tabulka č. 3.: Počty pacientek podle typu léčby a stavu mizních uzlin

Stav mizních uzlin	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
N0	74	79,6	52	52,0
N1	19	20,4	48	48,0
Total	93	100	100	100

Tabulka č. 4.: Počty pacientek podle typu léčby a přítomnosti metastáz

Přítomnost metastáz	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
M1	4	4,3	5	5,0
M0	89	95,7	95	95,0
Total	93	100	100	100

Tabulka č.5.: Počty pacientek podle typu léčby a histologie

Histologie	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
adenoCa	7	7,5	7	7,0
clearcell Ca	-	-	1	1,0
malobuněčný	-	-	3	3,0
nediferencovaný	3	3,2	3	3,0
spinocelulární	82	88,2	85	85,0
velkobuněčný	1	1,1	1	1,0
Total	93	100	100	100

Tabulka č. 6.: Počty pacientek podle typu léčby a gradingu

Grading	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
G1	6	6,5	12	12,0
G2	24	25,8	45	45,0
G3	35	37,6	32	32,0
G4	6	6,5	4	4,0
G neuveden	22	23,7	7	7,0
Total	93	100	100	100

Radioterapie:

Teleradioterapie byla u všech pacientek prováděna na lineárním urychlovači. Ve všech případech byla malá pánev ozářena technikou box, v případě ozáření paraaortálních uzlin technikou dvou kontra polí. Cílovým objemem byl primární nádor, celá děložní dutina a spádové lymfatické uzliny. Indikací rozšíření cílového objemu na paraaortální oblast byla pozitivita společných ilických uzlin anebo pozitivita paraaortálních uzlin. Ve všech případech byla použita normofrakcionace 200 cGy denně, 5 frakcí v týdnu, CD byla od 4400-4800 cGy na celou oblast malé pánve, v případě navýšení dávky na parametria byla tato dávka 1000-1400 cGy. Oblast parametrií byla-li ozářena, tedy dávkou 4400 cGy. Pro brachyterapii byl použit přístroj Selectron LDR s dávkovým příkonem 120-150 cGy/hod. Výkon prováděl ve všech případech stejný lékař. Brachyterapie byla provedena ve dvou frakcích s celkovou dávkou 3500 cGy do bodu A. U 13 pacientek z celého souboru nebyla brachyterapie provedena (tab.č.7). Medián délky radioterapie byl 45 dní u obou skupin léčených žen.

Tabulka č.7 Počty pacientek podle typu léčby a radioterapie

Typ radioterapie	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
ozářena MP + brachyterapie	81	87,1	91	91,0
ozářena MP, PA uzliny+brachyterapie	3	3,2	5	5,0
ozářena malá pánev	8	8,6	3	3,0
ozářena malá pánev a PA uzliny	1	1,1	1	1,0
Total	93	100	100	100

Chemoterapie:

CDDP byla použita v dávce 40 mg/m2, infuze s hydratací. Preparát byl podáván lx v týdnu během cyklu radioterapie. Průměrný počet cyklů chemoterapie byl 4,5 , modus 5 cyklů. Léčba konkomitantní chemoterapií byla přerušena při snížené kreatininové clerence a léčba byla ukončena při leukopenii pod 2 x10 9/l, při anemii, nebo odmítla-li pacientka další aplikaci chemoterapie.

Toxicita léčby:

Toxicitu jsme hodnotily 4-škálovou stupnicí WHO a UICC [16,17,18,19,20,21]. Hodnotily jsme akutní hematologickou toxicitu během léčby, akutní potíže ze strany gastrointestinálního a močového traktu. Dále jsme hodnotily pozdní toxické projevy gastrointerstinálního a močového traktu.

Výsledky:

Sledovaly jsme dobu do relapsu onemocnění a místo relapsu (tab.č.8 a č.9). Bylo provedeno porovnání délky doby do relapsu mezi oběma skupinami pacientek metodou kumulativního přežívání podle Kaplan-Meier na 5% hladině významnosti. Pokud nebyly pacientky rozděleny podle toho, zda měly negativní či pozitivní lymfatické uzliny, pak signifikantní rozdíl nebyl prokázán (Log Rank test, p=0,296>0,05) (graf č.2).

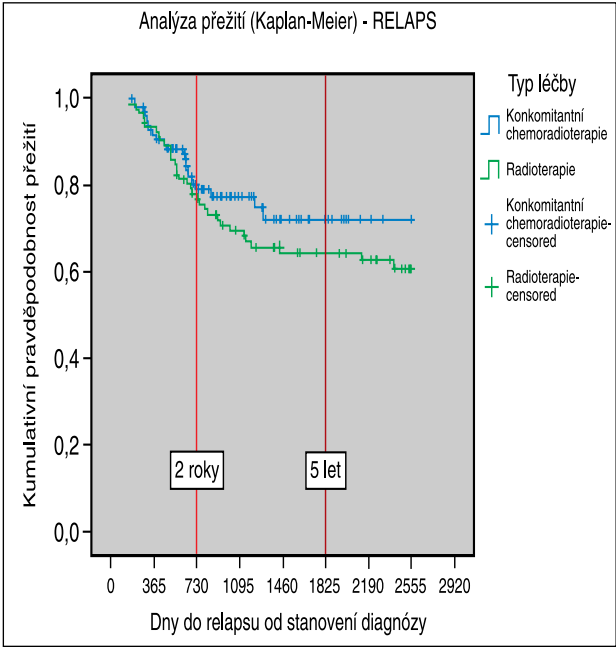
Tabulka č. 8.: Počty pacientek podle typu léčby a výskytu relapsu

Relaps	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
ANO	34	37,0	22	22,0
NE	59	63,0	78	78,0
Total	93	100	100	100

Tabulka č.9 Počty pacientek podle typu léčby a místa výskytu relapsu

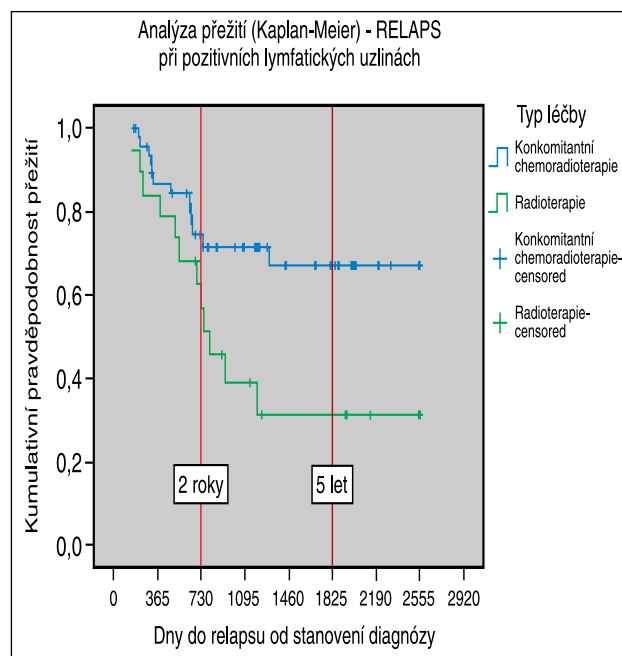
Místo relapsu	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
lokální	8	23,5	2	9,1
vzdálené metastáze	21	61,8	17	77,3
lokální i vzdálené metastázy	5	14,7	3	13,6
Total	34	100	22	100

Graf č. 2

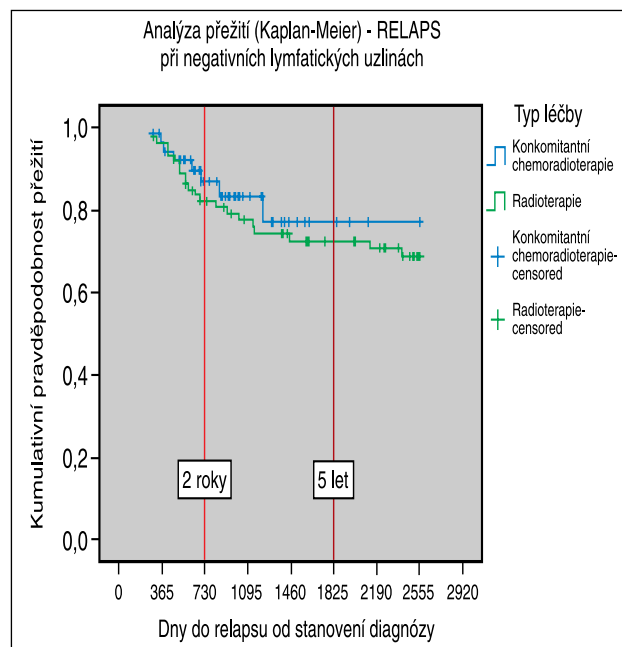


Pokud jsme však vzaly v úvahu pouze pacientky s pozitivními lymfatickými uzlinami, pak s ohledem na délku doby do relapsu ženy léčené konkomitantní chemoradioterapií znatelně profitovaly oproti pacientkám léčeným samostatnou radioterapií (Log Rank test, $p=0,023<0,05$) (graf č.3). Po uplynutí doby 2 let bylo bez relapsu 74,2% pacientek skupiny B (konkom.chemorad.) a 62,7% pacientek skupiny A (samostatná rad.). Po uplynutí doby 5let kleslo procento pacientek bez relapsu u skupiny B na 67,0%, u skupiny A na 31,3%. U pacientek s negativními uzlinami nebyl rozdíl mezi skupinou A a B prokázán (Log Rank test, $p=0,524>0,05$) (graf č.4).

Graf č. 3



Graf č. 4

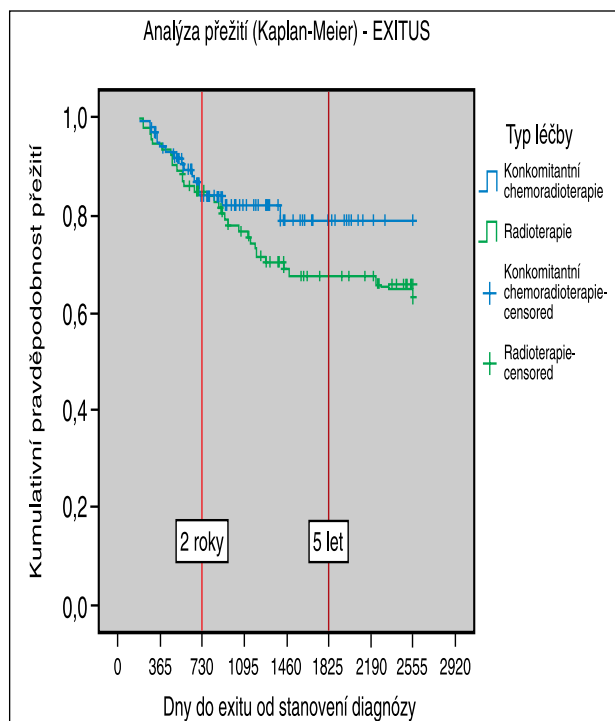


Ke stejným závěrům jsme došli i při hodnocení celkového přežívání.

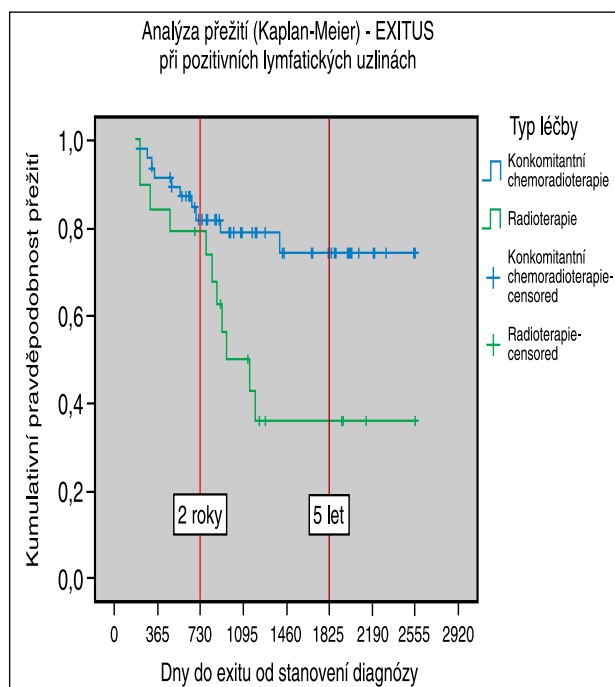
Pokud nebyly pacientky rozděleny podle toho, zda měly negativní či pozitivní uzliny, pak signifikantní rozdíl v době celkového přežívání nebyl prokázán (Log Rank test, $p=0,210>0,05$)

(graf č.5). Pokud se však vzaly v úvahu pouze pacientky s pozitivními uzlinami, pak s ohledem na délku doby do úmrtí se léčba konkomitantní chemoradioterapií ukázala jako efektivnější typ léčby oproti léčbě samostatnou radioterapií (Log Rank test, $p=0,012<0,05$) (graf č.6). Po uplynutí doby 2 let přeživalo 81,7% pacientek skupiny B (konkomitantní chemoradioterapie) a 78,9% pacientek skupiny A (samostatná radioterapie). Po uplynutí doby 5let kleslo procento přežívajících pacientek u skupiny B na 73,8% a u skupiny A na 35,4%. U pacientek s negativními uzlinami nebyl rozdíl mezi skupinou A a B prokázán (Log Rank test, $p=0,513>0,05$) (graf č.7). Tabulky č.10 a č.11 ukazují absolutní počet úmrtí a jeho příčiny.

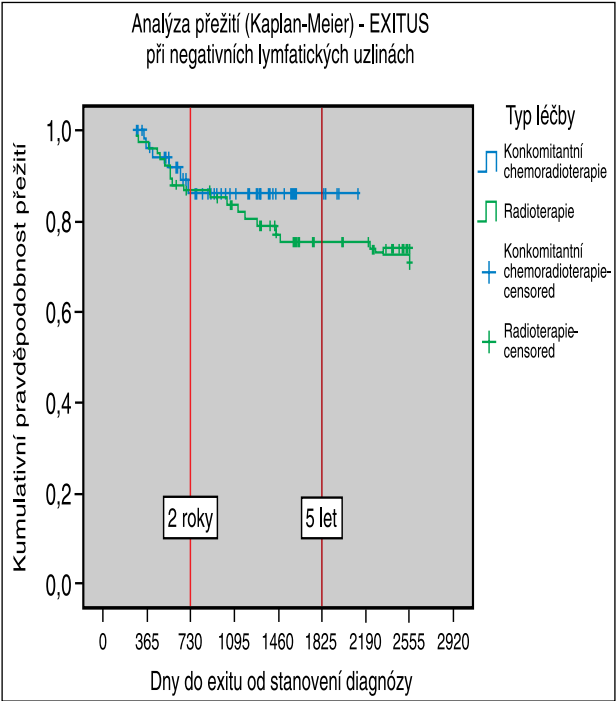
Graf č. 5



Graf č. 6



Graf č. 7



Tabulka č.10.: Počty pacientek podle typu léčby a přežívání

Exitus	Typ léčby			
	Samostatná radioterapie		Konkomitantní chemoradiot.	
	Počet	%	Počet	%
ANO	39	41,9	28	28,0
NE	54	58,1	72	72,0
Total	93	100	100	100

Tabulka č.11.: Počty pacientek podle typu léčby a příčiny exitu

Exitus-příčina	Typ léčby			
	Samostatná radioterapie		Konkomitantní chemoradiot.	
	Počet	očet	Počet	očet
karcinoděložního čípku	30	78,0	16	53,3
komplikace léčby	-	-	2	6,7
z jiného důvodu	4	9,8	3	10,0
neznámý důvod	5	12,2	7	30,0
Total	39	100	28	100

Toxicitu léčby jsme testovali pomocí Chí-kvadrát testu. Akutní hematologickou toxicitu ukazuje tabulka č.12. Pozdní hematologickou toxicitu jsme nezaznamenaly u žádné naší pacientky. Tab.č.13 popisuje akutní toxicitu z hlediska zažívacího traktu, akutní změny močového ústrojí tab.č.14. Pozdní změny v gastrointestinální oblasti jsou zaznamenány v tab.č.15, pozdní toxické projevy močového ústrojí v tab.č.16. S výjimkou akutní gastrointestinální toxicity a časných toxicit močového traktu byla toxicita ve skupině pacientek léčených konkomitantní chemoradioterapií hodnocena jako statisticky významně vyšší.

Tabulka č.12.: Počty pacientek podle typu léčby a akutní hematologické toxicity

Akutní hematologická toxicita	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
G0	81	87,1	41	41,0
G1	12	12,9	49	49,0
G2	0	0,0	9	9,0
G3	0	0,0	1	1,0
G4	0	0,0	0	0,0
Total	93	100	100	100
Total	93	100	100	100

Tabulka č.13 Počty pacientek podle typu léčby a akutní toxicity zažívacího traktu

Akutní toxicita zažívacího traktu	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
G0	30	32,3	21	21,0
G1	48	51,6	65	65,0
G2	15	16,1	13	13,0
G3	0	0,0	1	1,0
G4	0	0,0	0	0,0
Total	93	100	100	100

Tabulka č.14 Počty pacientek podle typu léčby a akutní toxicity močového traktu

Akutní toxicita močového traktu	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
G0	62	66,7	68	68,0
G1	31	33,3	28	28,0
G2	0	0,0	4	4,0
G3	0	0,0	0	0,0
G4	0	0,0	0	0,0
Total	93	100	100	100

Tabulka č.15 Počty pacientek podle typu léčby a pozdní toxicity zažívacího traktu

Pozdní toxicita zažívacího traktu	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
G0	60	64,5	49	49,0
G1	17	18,4	27	27,0
G2	7	7,5	14	14,0
G3	3	3,2	2	2,0
G4	3	3,2	3	3,0
nebylo možno hodnotit	3	3,2	5	5,0
Total	93	100	100	100

Tabulk č.16 Počty pacientek podle typu léčby a pozdní toxicity močového traktu

Pozdní toxicita močového traktu	Typ léčby			
	Samostatná R		Konkomitantní CHR	
	Počet	%	Počet	%
G0	72	77,4	63	63,0
G1	11	11,8	19	19,0
G2	6	6,5	10	10,0
G3	0	0,0	2	2,0
G4	1	1,1	0	0,0
nebylo možno hodnotit	3	3,2	6	6,0
Total	93	100	100	100

Diskuse:

Cílem šetření bylo ověřit na našem souboru pacientek hypotézu, že léčba konkomitantní chemoradioterapií s použitím CDDP u pokročilého karcinomu čípku děložního zvyšuje DFS a prodlužuje celkové přežívání pacientek v porovnání se samostatnou radioterapií. Výsledky řady obdobných studií [12,13,14,15] navrhuji, aby se postup konkomitantní chemoradioterapie stal léčebným standardem. Konkomitantní chemoradioterapie má několik výhod. Jednak dochází k využití synergismu mezi oběma léčebnými modalitami, jednak je odpověď tumoru rychlejší, s vyšší počáteční lokální kontrolou ve srovnání se samostatnou radioterapií. Oproti neoadjuvantní chemoterapii je výhodou okamžitý nástup primární radikální léčby, odstraní se tedy časová prodleva mezi oběma léčebnými metodami, což zabrání nejen vzniku zkrácené resistance, ale také vzniku fenomenu akcelerované repopulace, který neoadjuvantní chemoterapie nastartuje. Myšlenka zlepšit léčebné výsledky podporou radioterapie chemoterapií vznikla v sedmdesátých letech, kdy byla prvním preparátem užitým ke konkomitanci hydroxyurea. Ke zlepšení léčebných výsledků sice došlo, ale hematologická toxicita

zabránila zavedení preparátu do standardních léčebných protokolů. V roce 1994 byly uveřejněny výsledky randomizované studie GOG (protokol 110), ve které bylo porovnáváno užití tří různých režimů - CDDP v monoterapii, CPPD/holoxan, CDDP/dibromdulcitol, přičemž nejefektivnější léčbou se ukázala být kombinace CDDP/holoxan. V roce 1999 pak byly uveřejněny výsledky tří randomizovaných studií týkajících se užití konkomitantní chemoradioterapie u pokročilého onemocnění karcinomu čípku děložního. Shrnutím jejich výsledků bylo signifikantně delší období bez příznaku nemoci a snížení úmrtnosti tam, kde byla podána cisplatin. V porovnání se samotnou cisplatinou neprokázala kombinace více cytostatik lepší léčebné efekty a toxicita léčby byla vyšší [22]. V současnosti neustále probíhají další studie mající za cíl prokázat dlouhodobý benefit konkomitantní chemoradioterapie u pokročilého karcinomu čípku děložního, přičemž se ověřuje také toxicita této kombinované léčby [23]. Dále jsou rovněž testovány nově vznikající cytostatika i další léčebné látky (retinoidy, interferon) a jejich možné uplatnění u pokročilého karcinomu čípku děložního. U našeho souboru pacientek byl prokázán signifikantní rozdíl v délce doby bez relapsu, stejně jako v celkovém přežívání ve smyslu efektivnější konkomitantní léčby oproti samostatné radioterapii pouze u skupiny pacientek s pozitivními lymfatickými uzlinami. Akutní hematologická toxicita byla větší u skupiny žen léčených kombinovanou chemoradioterapií, totéž bylo prokázáno u pozdní toxicity zažívacího i močového traktu. Rozdílná akutní toxicita zažívacího a močového traktu nebyla v našich dvou skupinách rozdílně léčených žen prokázána. **Závěr:** Konkomitantní chemoradioterapie s použitím CDDP se ukázala i v našem souboru pacientek jako metoda, která významně zlepšuje DFS a prodlužuje celkovou dobu přežívání u pacientek s pozitivními lymfatickými uzlinami oproti léčbě samostatnou radioterapií. Nadále zůstává tato kombinovaná metoda léčby součástí našeho léčebného protokolu v indikovaných případech. Práce byla podpořena grantem Nadace Běhu Terryho Foxe

Literatura:

1 Novotvary 2002 ČR – ÚZIS ČR 2005

2 Lehman M., Thomas G. Is concurrent chemotherapy and radiotherapy the new standard of care for locally advanced cervical cancer?. Int J Gynecol Cancer, 11, 87-99, 2001

3 Santin A.D., Hermonat P.L., Ravaggi A. et al. Effects of concurrent cisplatin administration during radiotherapy vs. Radiotherapy alone on the immune function of patients with cancer of the uterine cervix. Int J.Rad.Oncol Biol.Phys., Vol 48, No 4, 997-1006, 2000

4 Peters W.A., Liu P.Y.,Barrett R.J. et al. Cisplatin and 5-FU plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: report of a phase III intergroup study. Gynecol Oncol. 72, 443, 1999

5 Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol. 17, 1339-1348, 1999

6 Chang H.CH. et al. Preliminary results of concurrent radiotherapy and chemotherapy with Cisplatinum,Vincristine and Bleomycin in bulky advanced cervical carcinoma. A pilot.study. Gynecol.Oncol. 44, 182-188, 1992

7 Omura G.A. Chemotherapy for Cervical Cancer. Seminars in Oncology 21, 1, 54-62, 1994

8 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.Jour of Clin Oncology, vol.20, No 4, 966-972, 2000

9 Rose P.G. Chemoradiotherapy for cervical cancer. Europ Journal of Cancer, 38, 270-278, 2000

10 Gillian M.T. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: The new standardof care. Seminars in Rad Onco., vol.10, No 1, 44-50, 2000

12 Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. Concurrent cisplatin based chemoradiation improves progression free and overall survival in advanced cervical cancer: Results of a randomized GOG study. N Engl J Med 340, 1137-1143, 1999

13 Keys H.M., Bundy B.M., Stehman et al. A comparison of weekly cispatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomyin bulky stage IB cervical canrcinoma: A randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. N Engl J Med 340, 1154-1161, 1999

14 Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al. Pelvis radiation with concurrent chemot-herapy versus pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer: A Randomized Radiation Therapy Oncology Group study. N Engl J Med 340, 1137-1143, 1999

15 Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al. Concurrent chemotherapy and pel-vic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adju-vant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cer-vix. J Clin Oncol 18, 1606-1613, 2000

16 Heidemann E., Kaesberger J., Herschbach P. Graduated WHO analogue satisfaction scales for the assessment of quality of life in clinical trials in cancer patients. Oncology 14, 419-426, 1991

17 Monfardini S., Brunner D., Crowther D. et al. Manual of cancer chemot-herapy (3rd ed.).UICC Techn.Report Ser.56, 1981

18 Radiation Therapy Oncology Group : Acute and late radiation morbidity scoring (2 tables).Written communication, 1984

19 Rubin P., Wasserman T.H. The late effects of toxicity scoring. Int. J. Radi-at. Oncol. Biol. Phys. 14, 29-38, 1988

20 Sauer R. Bericht derArbeitsgemeinschaft fur Radiologische Onko-logie (ARO). Mitteilung der Deutschen Krebsgesellschaft 3, 20, 1989

- 21 Seegenschmiedt M.H., Sauer R. Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen. Strahlentherapie und Onkologie 169, Nr.2, 83-95, 1993
- 22 Omura G. et al. A Randomized trial of Cisplatin Versus Cisplatin+Mito-lactol Versus Cisplatin+Ifosfamid in Advanced Squamous Carcinoma of the Cervix by the Gynecology Oncology Group. Gynecologic Oncology 60, 120-121, 1996
- 23 Kalábová R. Uplatnění chemoterapie ve strategii léčby pokročilého cervikálního karcinomu. Klinická onkologie 15, 170-175, 2002
- 24 Kleinbaum D.G., Klein M. Survival Analysis: A Self-Learning Text. 2nd ed. Hardcover, 2005
- 25 Zvárová J.: Základy statistiky pro biomedicínské obory. J. Zvárová, ed.: Biomedicínská statistika I. Karolinum, Praha, 2001

Došlo: 28. 2. 2006
Přijato: 13. 4. 2006