

Konkomitantna kemobrahiradioterapija ifosfamidom i cisplatinom praćena konsolidacijskom kemoterapijom u liječenju lokalno uznapredovalog raka vrata maternice

Boraska Jelavić, Tihana

Doctoral thesis / Disertacija

2007

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:402608>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



Sveučilište u Splitu
Medicinski fakultet

Tihana Boraska Jelavić

**Konkomitantna kemobrahiradioterapija
ifosfamidom i cisplatinom praćena
konsolidacijskom kemoterapijom u liječenju
lokalno uznapređovalog raka vrata maternice**

Doktorska disertacija

Split, 2007.

Rad je izrađen u Centru za onkologiju Kliničke bolnice Split

Voditelj rada: prof.dr.sc. Eduard Vrdoljak

Redni broj rada:

Zahvaljujem:

Prof.dr.sc. Eduardu Vrdoljaku, mome mentoru, na poticaju nastanka, dovršetka i svesrdnoj pomoći tijekom izrade ovog rada, ali prije svega na temeljima stručnog i znanstvenog rada u onkologiji.

Kolegama, liječnicima Centra za onkologiju Kliničke bolnice Split, na njihovom znanju, radu i vremenu koje su posvetili provođenju ovog istraživanja, a posebno dr. Tomislavu Prskalu, dr. Tomislavu Omrčenu, dr. Nives Frleta Ilić i dr. Branki Petrić Miše.

Svojim dragim kolegicama, dr. Kristini Šitum i dr. Žani Saratlija Novaković, na velikom radu i odricanju uloženom u dovršetak ovog rada, a iznad svega na prijateljskoj podršci.

Dipl.ing. Vesni Perhat i prof. Dariju Hrepiću, fizičarima Centra za onkologiju, na njihovom stručnom učešću u provođenju ovog istraživanja, ali i na brizi i pomoći tijekom izrade ovog rada.

Medicinskim sestrama Centra za onkologiju, posebice vms. Neni Bulić i vms. Tihi Jovanović, na stručnosti i zalaganju u provođenju ovog istraživanja.

Nadasve, bolesnicama uključenim u ovo istraživanje na iskazanom velikom povjerenju u za njih najtežim životnim trenucima.

Baki Ivanki

Sadržaj:

1. Uvod	8
1.1. Epidemiologija i etiologija raka vrata maternice	8
1.2. Patohistologija i prirodno širenje raka vrata maternice	10
1.3. Klinička slika i dijagnoza raka vrata maternice	13
1.4. Određivanje stadija bolesti	15
1.5. Prognostički čimbenici	18
1.6. Liječenje	20
1.6.1. Liječenje po stadijima	20
1.6.1.1. Karcinom in situ	20
1.6.1.2. Stadij IA	21
1.6.1.3. Stadij IB i IIA	21
1.6.1.4. Stadij IIB, III i IVA	22
1.6.1.5. Stadij IVB i recidivirajući rak vrata maternice	22
1.6.2. Uloga eksterne radioterapije u liječenju lokalno uznapređovalog raka vrata maternice	23
1.6.3. Uloga brahiradioterapije u liječenju lokalno uznapređovalog raka vrata maternice	25
1.6.4. Uloga kemoterapije u liječenju lokalno uznapređovalog raka vrata maternice	27
1.6.5. Konkomitantna kemoradioterapija u liječenju lokalno uznapređovalog raka vrata maternice	29

1.6.6. Mehanizam djelovanja i profil toksičnosti cisplatina i ifosfamida	35
1.6.6.1. Cisplatin	35
1.6.6.2. Ifosfamid	38
1.7. Cilj i problematika istraživanja	40
2. Metode i ispitanice	45
2.1. Uključujući i isključujući kriteriji za sudjelovanje u istraživanju	45
2.2. Protokol istraživanja	46
2.3. Materijali	60
2.4. Statistički postupci	62
3. Rezultati	64
3.1. Obilježja bolesnica	64
3.2. Analiza odgovora na liječenje	67
3.3. Analiza nuspojava liječenja	68
3.3.1. Akutne nuspojave	68
3.3.2. Kasne nuspojave	70
3.4. Analiza preživljenja bolesnica	71
3.5. Analiza kvalitete života bolesnica	74
4. Rasprava	78
5. Zaključci	90
6. Sažetak	91
7. Summary	92
8. Literatura	94
9. Životopis	112
10. Prilog: upitnik kvalitete života	113

Popis kratica

FIGO - od engl. *International Federation of Gynecologic Oncologists*

HPV - *humani papiloma virus*

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

Papa test - citološka analiza po Papanicolaou

CIN - cervikalna intraepitelijalna neoplazija

CT - od engl. *computerized tomography*

PET - od engl. *positron emission tomography*

AJCC - od engl. *American Joint Committee on Cancer*

TNM - od engl. T kao *tumor*, N kao *node*, M kao *metastasis*

AP - anteroposteriorno

PA - posteroanteriorno

LL - latero-lateralno

MeV - megaelektronvolt

TD - tumorska doza

Linac - linearni akcelerator

Cs - cezij

SWOG - od engl. *SouthWest Oncology Group*

GOG - od engl. *Gynecologic Oncology Group*

USNCI - od engl. *United States National Cancer Institute*

vs - od lat. *versus*

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

MMR - od engl. *mismatch repair*

INR - od engl. *International normalized ratio*

ECOG - od engl. *Eastern Cooperative Group*

GGN - gornja granica normalnih vrijednosti

i.v. - intravenski

KKS - kompletna krvna slika

DKS - diferencijalna krvna slika

AP - alkalna fosfataza

AST - aspartat aminotransferaza

ALT - alanin transferaza

L - leukociti

Hgb - hemoglobin

Hct - hematokrit

Tr - trombociti

C - cisplatin

F - 5-fluorouracil

H - hidroksiureja

RTOG - od engl. *Radiotherapy Oncology Group*

EORTC - od engl. *European Organisation for Research and Treatment of
Cancer*

1. Uvod

1.1. Epidemiologija i etiologija raka vrata maternice

Rak vrata maternice treći je po učestalosti karcinom žena u svijetu s 493 243 prijavljena, dijagnosticirana nova slučaja u 2002. godini (1). Iste godine zabilježeno je 273 505 smrti od raka vrata maternice u svijetu (1). Oko 78% slučajeva dijagnosticira se u zemljama u razvoju, gdje je i drugi po učestalosti uzrok smrti od raka u žena (1). Češći je u Latinskoj Americi, a rjeđi kod Židovki, Europljanki i žena stanovnica otočja Fiji (2). Posljednji podaci Hrvatskog registra za rak govore o ukupno 332 novooboljele žene od raka vrata maternice u Hrvatskoj 2003. godine (3). Zahvaljujući učinkovitom testu probira, kojim se rak vrata maternice može otkriti u preinvazivnom stadiju, incidencija invazivnih stadija bolesti, posljednjih 60 godina, pada u razvijenim dijelovima svijeta. Nažalost, u zemljama u razvoju još uvijek se oko dvije trećine bolesnica dijagnosticira s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice (1).

Dosad je prepoznat niz rizičnih čimbenika za razvoj raka vrata maternice, kao što su raniji početak spolnih odnosa, promiskuitet, veliki broj trudnoća, niži socioekonomski status, dugotrajno korištenje oralnih kontraceptiva i pušenje (2,4,5). Ipak, daleko najvažniji etiološki činitelj je infekcija humanim papiloma virusom (HPV) (6,7,8). Danas se smatra da je genitalna infekcija HPV-om uzročni čimbenik velike većine karcinoma vrata maternice. Životni rizik za infekciju HPV-om je 80%, što ga čini najčešćom

spolno prenosivom bolešću u svijetu (9). Većina zaraženih ipak razvija prolaznu infekciju koja traje od jedne do dvije godine i obično uzrokuje cervikalnu intraepitelnu neoplaziju (CIN) niskog stupnja (9). Trajna infekcija, definirana trajanjem dužim od dvije godine, tijekom vremena može dovesti do razvoja invazivnog raka vrata maternice, za što je najčešće potrebno 5 do 15 godina (9). Od oko 150 tipova HPV-a, njih 40 spada u viruse koji izazivaju anogenitalne infekcije, a od tog broja se, pak, 15 tipova smatra visokorizičnim ili onkogenim (9,10). Pločasti karcinomi vrata maternice su kod 95%-100% bolesnica HPV pozitivni, dok je samo 80-92% adenokarcinoma vrata maternice HPV pozitivno (8). Pozitivitet na HPV kod adenokarcinoma vrata maternice povezan je s dobi bolesnica: bolesnice mlađe od 40 godina su HPV pozitivne u više od 90%, dok su bolesnice starije od 60 godina HPV pozitivne u 43% slučajeva (8,9). Najprošireniji visoko rizični tipovi HPV-a su HPV-16 (nalazi se u 53.5% karcinoma vrata maternice) i HPV-18 (17.2%) (10). HPV-16 je češći u pločastim karcinomima vrata maternice, a HPV-18 u adenokarcinomima vrata maternice (8,9). Saznanje da je HPV etiološki uzročnik nastanka raka vrata maternice dovelo je do razvoja triju, dosad ispitanih, anti HPV cjepiva: monovalentnog anti HPV-16 cjepiva, bivalentnog anti HPV-16 i HPV-18 cjepiva, te kvadrivalentnog anti HPV-16, HPV-18, HPV-6 i HPV-11 cjepiva (9,11-15). Dosad objavljena istraživanja potvrdila su visoku uspješnost ovih cjepiva u prevenciji nastanka HPV infekcije te učinkovitost u suzbijanju razvoja trajne infekcije kao i razvoja CIN-a niskog stupnja i vanjskih genitalnih bradavica (9,11-15). Zbog kratkog vremena praćenja u ovim istraživanjima još nemamo odgovor na pitanje sprječavaju li ova cjepiva nastanak CIN-a visokog stupnja i invazivnog karcinoma vrata maternice.

1.2. Patohistologija i prirodno širenje raka vrata maternice

Patohistološki, karcinomi vrata maternice su pretežito karcinomi pločastih stanica (85-90%), slijede adenokarcinomi (10-15%) te drugi rijetki epitelni tumori kao što su adenoskvamozni karcinom, adenoidni cistični karcinom, adenoidni bazalni karcinom, neuroendokrini tumori i nediferencirani karcinomi (16). Znatno rjeđi su različiti mezenhimalni tumori, a izuzetno rijetki su miješani epitelno-mezenhimalni tumori, primarni maligni melanom cerviksa, tumori stanica germinativnog epitela, limfoidni i hematopoetski tumori te sekundarni tumori (16).

Pločasti karcinomi vrata maternice dijele se prema stupnju diferencijacije na dobro, srednje i slabo diferencirane. Po novijim podacima incidencija pločastog karcinoma vrata maternice pada, a incidencija adenokarcinoma raste (gotovo se udvostručuje) (8,17).

Adenokarcinomi vrata maternice se prema posljednjoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2002. godine dijele na mucinozne, endometrioidne, adenokarcinome svijetlih stanica, serozne adenokarcinome i mezonefričke adenokarcinome (16). Mucinozni adenokarcinomi, pak, dijele se na endocervikalne, intestinalne, adenokarcinome stanica prstena pečatnjaka, viloglandularne i adenokarcinome s minimalnom devijacijom (16). Adenoskvamozni karcinom je relativno rijedak, ali je, po nekim istraživanjima, prognostički lošiji i od pločastog i od adenokarcinoma vrata maternice (18,19).

Smatra se da rak vrata maternice pločastih stanica nastaje na tzv. «skvamo-kolumnarnoj granici», tj. dijelu cerviksa gdje se spaja cilindrični epitel endocerviksa s mnogoslojnim pločastim epitelom egzocerviksa (20). Progresija iz CIN-a do invazivnog karcinoma vrata maternice traje obično od 10 do 20 godina (2). Jedan od dokaza za navedenu sporu progresiju bolesti je i taj da su žene dijagnosticirane s CIN-om u prosjeku 15 godina mlađe od žena kojima je dijagnosticiran invazivni karcinom vrata maternice (21). Upravo zahvaljujući upotrebi Papanicolaou (Papa) testa - testa probira asimptomatskih žena s CIN-om - u razvijenim zemljama svijeta incidencija invazivnih tumora i smrtnost od raka vrata maternice se u posljednjih šezdeset godina značajno smanjila (1,21).

Probojem bazalne membrane rak vrata maternice postaje invazivan. Makroskopski tumor najčešće se očituje kao površna ulceracija, egzofitični tumor egzocerviksa ili infiltrativni tumor endocerviksa. Napredovanjem bolesti dolazi do širenja na parametrije, prednje, stražnje i lateralne, vaginalne fornikse i vaginu te na donji dio maternice i tijelo maternice. Invazijom «per continuitatem» rak vrata maternice širi se prema naprijed na mokraćni mjehur, odnosno prema natrag na rektum. Primijećeno je smanjeno preživljenje i veća učestalost udaljenih presadnica kod pacijentica sa zahvaćanjem endometrija (22). Osim lokalnom invazijom, rak vrata maternice širi se i limfnim putovima u regionalne, a zatim udaljene limfne čvorove, te venskim pleksusom i paracervikalnim venama dajući udaljene presadnice. Najčešće zahvaćeni limfni čvorovi su eksterni ilijačni, i to medijalni, anteriorni i lateralni, u 47% bolesnica, a zajedno s paracervikalnim i obturatornim u 69% bolesnica (2). Rjeđe su zahvaćeni hipogastrični (7%), zajednički ilijakalni (14%) i paraaortalni

limfni čvorovi (10%) (2). Incidencija zahvaćenosti limfnih čvorova najviše ovisi o stadiju bolesti. Različiti autori navode zahvaćenost zdjeličnih limfnih čvorova u stadiju I u 13 do 16% bolesnica, u stadiju II u 24 do 32% bolesnica, a u stadiju III u 37 do 66% bolesnica (2,23). Presadnice u paraaortalnim limfnim čvorovima nalaze se u 5% bolesnica u stadiju IB, 10% u stadiju IIA, 20% u stadijima IIB i IIIA te 30% u stadijima IIIB i IV raka vrata maternice (2,23).

Hematogena diseminacija obično nastupa kod lokalno uznapredovalih karcinoma vrata maternice, i to najčešće u pluća, jetru i kosti. Kao najčešća prva sijela udaljenih presadnica, u istraživanju Fagundes i drugih, zabilježena su pluća (21%), paraaortalni limfni čvorovi (11%), abdominalna šupljina (8%) i supraklavikularni limfni čvorovi (7%) (24). Incidencija presadnica u druge organe bila je 56%, i to najčešće u pluća, jetru i gastrointestinalni sustav. U otprilike 16% slučajeva zabilježena je diseminacija u kosti, i to najčešće u lumbalnu i torakalnu kralježnicu (24).

1.3. Klinička slika i dijagnoza

Bolesnice s početnim stadijima raka vrata maternice mogu biti bez simptoma ili imati oskudne simptome kao što je postkoitalno krvarenje, vaginalni iscjedak te povremena točkasta krvarenja koja mogu proći neprepoznata od pacijentice. Širenjem bolesti na paracervikalno područje javlja se bol u zdjelici, obilnije krvarenje, bol u slabinama kao posljedica hidronefroze uslijed opstrukcije uretera tumorom ili povećanih retroperitonealnih limfonoda, hematurija kod zahvaćanja sluznice mokraćnog mjehura, rektalno krvarenje i bol kod zahvaćanja sluznice rektuma. Uznapredovali rak vrata maternice često prati izrazita anemija te drugi opći simptomi kao što su umor, gubitak apetita i težine, kaheksija te u slučaju metastatske bolesti znakovi zahvaćanja drugih organa (npr. otežano disanje, zaduha od presadnica u plućima, koštana bol, patološki prijelomi uslijed presadnica u kostima, pad broja krvnih stanica u perifernoj krvi kod tumorske infiltracije koštane srži itd.).

Preinvazivni i rani stadiji raka vrata maternice uspješno se otkrivaju Papa testom (25). Ukoliko ovaj test pokaže atipiju stanica u brisu, slijedi kolposkopija koja se u slučaju vidljivih lezija nadopunjava biopsijom. Kod makroskopski vidljivih promjena na vratu maternice treba se odmah napraviti biopsija s više mjesta promjene, kojom se potvrđuje dijagnoza invazivnog karcinoma. Konizacija, kao dijagnostički i, u određenim slučajevima, terapijski postupak, radi se u sljedećim slučajevima: kada se lezija širi u endocervikalni kanal tako visoko da nije moguća točna kolposkopska ocjena gornje granice, a niti ciljana biopsija; kada citološki nalaz višekратно upućuje na invazivni

karcinom, a za to nema kolposkopskog dokaza; kada postoji citološka, kolposkopska ili histološka sugestija o invaziji; kada postoji citološka ili kolposkopska sumnja na displastičnu promjenu žljezdanog epitela; kada citološki nalaz upućuje na težu leziju nego kolposkopija i histološki nalaz cilijane biopsije; kada ekskoleacija endocervikalnog kanala upućuje na preinvazivnu ili invazivnu leziju.

Osnovni dijagnostički algoritam pacijentica s rakom vrata maternice obuhvaća fizikalni pregled s palpacijom supraklavikularnih limfnih čvorova i abdomena te pažljivi ginekološki pregled koji uključuje pregled u spekulima, bimanualnu palpaciju zdjelice i rektalni pregled, po mogućnosti u općoj anesteziji.

Uobičajeno je kod dokaza invazivnog raka vrata maternice napraviti i dilataciju s frakcioniranom kiretažom endocervikalnog kanala i endometrija u cilju utvrđivanja proširenosti tumora. Dijagnostička obrada pacijentica s rakom vrata maternice nadopunjuje se standardnim radiološkim pretragama, RTG-om srca i pluća, intravenskom urografijom (IVU) i po potrebi kompjutoriziranom tomografijom (CT) trbuha i zdjelice. Također se rade sljedeće laboratorijske pretrage: kompletna krvna slika (KKS), biokemijske pretrage krvi s obveznim određivanjem uree, kreatinina i jetrenih testova te pretraga urina. Kod svih pacijentica s rakom vrata maternice stadija IIB, III i IVA, odnosno onih koje navode genitourinarne ili gastrointestinalne tegobe, potrebno je napraviti cistoskopiju i/ili rektosigmoidoskopiju. Bolesnicama s rakom vrata maternice stadija III i IVA, ili onima s gastrointestinalnim tegobama, potrebno je napraviti i irigografiju. Limfangiografija, koja se u nekim institucijama radila radi otkrivanja rasapa bolesti u zdjelične ili paraaortalne limfne čvorove, danas se

uglavnom napušta i u većini ustanova zamijenio ju je CT trbuha i zdjelice. Pozitronska emisijska tomografija (PET) u mnogim institucijama počela se koristiti u cilju utvrđivanja proširenosti raka vrata maternice u limfne čvorove, u čemu se pokazala boljom od CT-a. Ipak, još uvijek se ne smatra standardnom procedurom u utvrđivanju stadija raka vrata maternice.

1.4. Određivanje stadija bolesti

Određivanje stadija bolesti («staging») preduvjet je za planiranje optimalnog terapijskog protokola za određenu bolesnicu. Danas se najviše koristi FIGO (International Federation of Gynecologic Oncologists) klasifikacija, posljednji put revidirana 1995. godine (27). Uz nju se još, iako rjeđe, koristi TNM klasifikacija, koju je formirao American Joint Committee on Cancer (AJCC) (tablica 1) (28). FIGO klasifikacija počiva na nalazima kliničke obrade upotpunjenima standardnom radiološkom obradom pluća, bubrega i kostiju te endocervikalnom kiretažom i biopsijom vrata maternice. Nalazi CT-a, limfangiograma ili arteriograma, odnosno laparotomije, ne smiju se koristiti za kliničko određivanje stadija bolesti. Ukoliko se postavi sumnja na invaziju sluznice mokraćnog mjehura ili rektuma rakom vrata maternice, ona mora biti potvrđena biopsijom.

Regionalni limfni čvorovi obuhvaćaju paracervikalne, parametrijalne, hipogastrične (obturatorne), zajedničke, unutrašnje i vanjske ilijakalne, presakralne i sakralne limfne čvorove (2).

Tablica 1. FIGO i TNM klasifikacija raka vrata maternice

FIGO stadij	kirurško-patološki nalaz	TNM klasifikacija
	Primarni tumor ne može se otkriti	TX
	Nema dokaza za postojanje primarnog tumora	T0
0	Karcinom in situ (preinvazivni karcinom)	Tis
I	Karcinom cerviksa ograničen na uterus (proširenost na korpus se zanemaruje)	T1
IA	Invazivni karcinom dokazan samo mikroskopski Sve makroskopski vidljive lezije, čak sa samo površnom invazijom, su stadij IB/T1b	T1a
IA1	Invazija strome 3.0 mm ili manje u dubinu i 7.0 mm ili manje u dužinu	T1a1
IA2	Invazija strome dublja od 3.0 mm, ali ne više od 5.0 mm s horizontalnim širenjem od 7.0 mm ili manje*	T1a2
IB	Klinički vidljiva lezija ograničena na cerviks ili mikroskopska lezija veća od IA2/T1a2	T1b
IB1	Klinički vidljiva lezija veličine 4.0 cm ili manje u najvećoj dimenziji	T1b1
IB2	Klinički vidljiva lezija veća od 4.0 cm u najvećoj dimenziji	T1b2
II	Tumor se širi izvan uterusa, ali ne do zidova zdjelice ili donje trećine vagine	T2
IIA	Bez invazije parametrija	T2a
IIB	S invazijom parametrija	T2b

III	Tumor se širi do zida zdjelice i/ili zahvaća donju trećinu vagine i/ili uzrokuje hidronefrozu ili zatajenje bubrega	T3
IIIA	Tumor zahvaća donju trećinu vagine, bez širenja do zida zdjelice	T3a
IIIB	Tumor se širi do zida zdjelice i/ili uzrokuje hidronefrozu ili zatajenje bubrega	T3b
IVA	Tumor invadira sluznicu mokraćnog mjehura ili rektuma i/ili se širi izvan zdjelice Prisustvo buloznog edema nije dovoljno za klasifikaciju tumora kao T4	T4
IVB	Prisutne udaljene presadnice	M1
NX	Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova ne može se odrediti	
N0	Bez presadnica u regionalnim limfnim čvorovima	
N1	Presadnice u regionalne limfne čvorove	
MX	Prisustvo udaljenih presadnica ne može se odrediti	
M0	Bez udaljenih presadnica	
M1	Udaljene presadnice prisutne	

* Dubina invazije ne smije biti veća od 5 mm računajući od baze epitela, bilo površnog bilo epitela kripte, od kojeg počinje invazija. Dubina invazije određuje se mjerenjem veličine tumora od epitelno-stromalne granice najpovršnije epitelne papile do najdublje točke invazije. Zahvaćanje žilnih prostora, bilo venskih bilo limfnih, ne utječe na klasifikaciju.

1.5. Prognostički čimbenici

Najvažniji prognostički čimbenici koji se odnose na preživljenje i preživljenje bez znakova bolesti bolesnica oboljelih od raka vrata maternice su veličina tumora, i s njim u vezi učestalost širenja tumora na parametrije i diseminacije u regionalne limfne čvorove te histološki tip tumora (29,30). Osim ovih prognostičkih čimbenika prepoznati su i brojni drugi, kao što su anemija, određivanje gustoće novostvorenih krvnih žila, stupanj apoptoze i izraženosti markera odgovora na zračenje, staničnih onkogeni, tumor supresorskih gena i drugih biomarkera. Istraživani čimbenici sa strane bolesnica su dob, rasa i socioekonomski status bolesnica (2).

Različiti autori pokazali su da se porastom veličine primarnog tumora, zahvaćanjem parametrija te diseminacijom u zdjelčne limfne čvorove smanjuje preživljenje bez znakova bolesti i ukupno preživljenje bolesnica (31,32).

Takeda i suradnici su, kod bolesnica liječenih radikalnom histerektomijom s paraaortalnom limfadenektomijom, pokazali da su diseminacija u limfne čvorove, invazija parametrija, invazija limfovaskularnih prostora i patohistološka dijagnoza adenokarcinoma vrata maternice neovisno povezani sa slabijim preživljenjem (30). Nadalje, nekoliko je retrospektivnih studija pokazalo smanjeno preživljenje i veću učestalost metastaziranja u bolesnica čiji je tumor vrata maternice invadirao endometrij (22,33,34).

Iako se adenokarcinomi vrata maternice liječe isto kao i većinski pločasti karcinomi, većina istraživanja povezuje ih sa smanjenim preživljenjem (35).

Jedan od novije prepoznatih, važnih, loših prognostičkih čimbenika, koji se pak može korigirati, je anemija. Veliko istraživanje Grogana i suradnika na preko 600 bolesnica pokazalo je da su bolesnice koje su zadržale vrijednost prosječnog tjednog hemoglobina iznad 120 g/l, sa ili bez transfuzija, imale statistički značajno veće petogodišnje preživljenje od bolesnica s nižom prosječnom vrijednošću tjednog hemoglobina, bez obzira na vrijednost hemoglobina u krvi prije početka liječenja (36). Druga velika retrospektivna studija na 494 bolesnice pokazala je da je razina hemoglobina kod bolesnica s uznapredovalim rakom vrata maternice stadija II do IV, liječenih konkomitantnom kemoterapijom temeljenom na cisplatinu, neovisni prediktivni čimbenik (37). Razina hemoglobina prije liječenja nije se pokazala kao značajni prediktor ishoda liječenja ovih bolesnica, dok su vrijednosti hemoglobina na kraju liječenja najviše korelirale s pojavom recidiva i preživljenjem ovih bolesnica (37).

1.6. Liječenje

Odluka o liječenju bolesnice s rakom vrata maternice mora se donositi timski, u dogovoru onkologa-ginekologa, kliničkog onkologa, patologa, radiologa i, ovisno o potrebi, internista gastroenterologa i urologa.

1.6.1. Liječenje po stadijima

1.6.1.1. Karcinom in situ

Pacijentice s in situ karcinomom vrata maternice uobičajeno se liječe totalnom abdominalnom histerektomijom. Kod mlađih žena koje žele zadržati fertilitet mogu se primijeniti poštjednije terapijske opcije, uz ograde kao što su potreba daljnjeg pažljivog praćenja i nužnost zadovoljenja osnovnog terapijskog kriterija da je poštjedn zahvat napravljen «do u zdravo», tj. s odgovarajućim rubom zdravog tkiva oko tumora. Poštjedn zahvat može biti terapijska konizacija, laserska terapija, krioterapija i dijatermijska ablacija (38-41). Bolesnice kojima je kirurški zahvat kontraindiciran ili tumor prelazi na zidove vagine, odnosno imaju multifokalni in situ karcinom na cerviksu i vagini, mogu biti liječene i zračenjem (2,42).

1.6.1.2. Stadij IA

Stadij IA1 karcinoma cerviksa, koji se naziva i mikroinvazivnim karcinomom cerviksa, liječi se radikalnom histerektomijom, odnosno terapijskom konizacijom, ukoliko se tumor odstranio do u zdravo i nema limfo-vaskularne invazije (43,44). Rak vrata maternice s invazijom manjom od 3 mm rijetko je praćen rasapom u regionalne limfne čvorove (oko 1%) te tada nije potrebno raditi zdjeličnu limfadenektomiju (45). Stadij 1A2, ili rani invazivni rak vrata maternice, uobičajeno se liječi radikalnom histerektomijom sa zdjeličnom limfadenektomijom. Alternativno, ovi tumori mogu se liječiti intrakavitarnom brahiradioterapijom, obično brahiradioterapijom niske brzine doze s ukupnom tumorskom dozom (TD) na točku A (koja se nalazi 2 cm proksimalno i 2 cm lateralno od središnje cervikalne osi) od 60 do 75 Gy (2).

1.6.1.3. Stadij IB i IIA

U liječenju raka vrata maternice stadija IB i IIA može se gotovo ravnopravno primijeniti kirurško liječenje - radikalna histerektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom (zahvaćenost zdjeličnih limfnih čvorova nalazi se u 15-30% slučajeva) i konkomitantna kemoradioterapija, odnosno kombinacija ovih modaliteta liječenja (46,47). Odluka koji modalitet liječenja primijeniti donosi se timski, uvažavajući dob, opće stanje bolesnice, eventualne kontraindikacije za jedan od ovih zahvata i značajke samog tumora. Bolesnicama koje su operirane te je patohistološkom analizom utvrđeno postojanje nekog od loših prognostičkih čimbenika (npr. presadnica u

regionalne limfne čvorove, pozitivnih reznih rubova, zahvaćanja parametrija) može biti ordinirana adjuvantna kemoradioterapija bazirana na cisplatinu (48,49).

1.6.1.4. Stadij IIB, III i IVA

Bolesnicama s rakom vrata maternice stadija IIB, III i IVA ne preporučuje se kirurški zahvat jer se ne može postići radikalnost zahvata. Ove bolesnice liječe se definitivnom radioterapijom, u punoj TD od 85 Gy koja se postiže kombinacijom eksterne radioterapije i intrakavitarnе brahiradioterapije (2). Konkomitantno se ordinira kemoterapija temeljena na cisplatinu jer je nekoliko velikih randomiziranih studija nedvojbeno potvrdilo 10 do 15-postotno poboljšanje ukupnog preživljenja bolesnica liječenih ovakvom terapijom u odnosu na one liječene samo radioterapijom (50-52) .

1.6.1.5. Stadij IVB i recidivirajući karcinom vrata maternice

Metastatski rak vrata maternice i većina recidivirajućih karcinoma vrata maternice liječi se kemoterapijom. U slučajevima kada postoji samo vaginalni recidiv, može se primijeniti radioterapija, konkomitantna kemoradioterapija ili kirurški zahvat - egzenteracija zdjelice, a egzenteracija zdjelice može se primijeniti i kod preostale bolesti, koja je i nakon više metoda liječenja još uvijek ograničena na zdjelicu (53,54). Brojni su citostatici testirani u liječenju raka vrata maternice (cisplatin, ifosfamid, karboplatin, paklitaksel, docetaksel,

5-fluorouracil i dr.) s prosječnim odgovorom na terapiju od 15 do 30% (55). Treba napomenuti da je odgovor na terapiju obično kratkotrajan, a kod bolesnica prethodno liječenih radioterapijom on je i za 50% manji nego kod bolesnica kojima je kemoterapija prva opcija liječenja (55). Osim monoterapije može se primijeniti i kombinacija navedenih citostatika, ali s povećanom toksičnošću terapije.

1.6.2. Uloga eksterne radioterapije u liječenju lokalno uznapređovalog raka vrata maternice

Eksterna radioterapija je, uz brahiradioterapiju, glavni modalitet liječenja lokalno uznapređovalog raka vrata maternice. Eksternom radioterapijom obuhvaćamo cijelu zdjelicu, primarni tumor, parametrije i regionalne limfne čvorove.

Glavna indikacija za primjenu eksterne radioterapije je liječenje lokalno uznapređovalih karcinoma vrata maternice, od stadija IB2 do IVA. Tada se ona uobičajeno ordinira prije intrakavitarnе brahiradioterapije, jer se smanjenjem veličine tumora na ordiniranu terapiju omogućuje lakše postavljanje brahiradioterapijskih aplikatora i simetričnija distribucija doze zračenja. Eksterna radioterapija ordinira se i kod nekrotizirajućih, krvarećih tumora ili tumora vrata maternice praćenih infekcijom.

Volumen tkiva koji želimo zračiti mora obuhvatiti cijeli tumor te regionalne limfne čvorove koji mogu biti zahvaćeni tumorom. Radi bolje raspodjele doze zračenja i zaštite zdravog tkiva obično se zrači zdjelica s četiri polja, tzv. «box» tehnikom. Ovom tehnikom navedeni volumen tkiva zrači se s

jednim prednjim (AP), stražnjim (PA) i s dva nasuprotna bočna polja. Gornja granica AP-PA polja nalazi se na granici četvrtog i petog lumbalnog kralješka. Donja granica istog polja nalazi se na donjem rubu obturatornog otvora, odnosno u slučaju zahvaćanja vagine mora pokriti cijelu vaginu sve do njenog ulaza. Lateralne granice AP-PA polja smještene su 2 cm lateralno od koštanog otvora zdjelice. Bočna polja imaju istu gornju i donju granicu kao AP-PA polja. Prednja granica bočnih polja nalazi se ispred simfize, a stražnja granica mora obuhvatiti cijeli sakrum. Zaštitnim blokovima polja zračenja oblikuju se tako da se zaštiti stražnja stijenka rektuma i dio mekih česti van zdjelice na bočnim poljima, kao i dio krila ilijačnih kostiju i glave femura na prednjem i stražnjem polju.

Ukoliko su zahvaćeni i paraaortalni limfni čvorovi, mogu se i oni obuhvatiti produženim poljem zračenja (2,51).

Centralni blok na AP-PA poljima koristi se radi zaštite centralnog zdjeličnog tkiva (u prvom redu mokraćnog mjehura i rektosigmoidnog crijeva) kod zračenja eksternom radioterapijom u kombinaciji s intrakavitarnom brahiradioterapijom.

Zbog dubine zdjelice zračenje se mora obavljati fotonima velikih energija (preko 10 MeV). Stoga se danas zračenje zdjelice obično radi na linearnom akceleratoru (Linac), x-zrakama većih energija. Ukupna doza zračenja na zdjelicu eksternom radioterapijom iznosi obično 50 Gy, paraaortalni limfni čvorovi zrače se u TD od 45 do 50 Gy uz dodatno zračenje povećanih limfnih čvorova dozom od 5 Gy smanjenim poljem (2). Isto tako, ukoliko i nakon ordiniranih 50-60 Gy postoji zaostala tumorska infiltracija

parametrija, oni se mogu dodatno zračiti u dozi od 10 Gy smanjenim poljem (2).

1.6.3. Uloga brahiradioterapije u liječenju lokalno uznapredovalog raka vrata maternice

Intrakavitarna brahiradioterapija, uz eksternu radioterapiju, čini okosnicu liječenja lokalno uznapredovalog raka vrata maternice. Temeljna prednost brahiradioterapije pred eksternom radioterapijom jest da je izvor zračenja smješten na vrlo maloj udaljenosti od tumora čime se postiže visoka doza zračenja u samom tumoru, dok značajka da doza zračenja opada upravo proporcionalno s kvadratom udaljenosti osigurava poštedu okolnog zdravog tkiva. Daljnja značajna prednost brahiradioterapije je ordinacija relativno velikih doza zračenja u znatno kraćem vremenu čime se suzbija negativni učinak tumorske repopulacije, izražen kod eksterne radioterapije. Loša strana intrakavitarnе brahiradioterapije je relativna nesimetričnost distribucije doze zračenja.

Brahiradioterapija svoju najveću primjenu našla je upravo u liječenju raka vrata maternice. Postoje dva glavna brahiradioterapijska sistema – Mallinckrodt sistem i Fletcherov sistem, oba nastala iz Manchester sistema, koji u zračenju raka vrata maternice koristi aplikacijske sisteme koji se sastoje od dva ovoida, smještena u vaginu i jednog «tandema» koji se postavlja u cervikalni kanal (56). U tandemu i ovoidima nalaze se izvori radioaktivnog zračenja. Doza zračenja se obično računa u 2 referentne točke, točki A i točki B. Točka A se nalazi 2 cm proksimalno i 2 cm lateralno od središnje cervikalne

osi, a koristi se za procjenu prosječne ili minimalne doze zračenja ordinirane na tumor. Točka B nalazi se 3 cm lateralno od točke A, a predstavlja mjeru za dozu zračenja ordiniranu na obturatorne limfne čvorove.

Dvije su glavne vrste brahiradioterapije; brahiradioterapija niske i visoke brzine doze (56). Brahiradioterapija niske brzine doze označava ordinaciju zračenja od 0.4 do 2 Gy na sat, te je uobičajeno vrijeme trajanja terapije od 24 do 144 h. Terapija se provodi u bolničkim uvjetima jer je pacijent cijelo vrijeme priključen na uređaj i mora mirovati u krevetu. Brahiradioterapija visoke brzine doze isporučuje zračenje brzinom od prosječno 12 Gy na sat te omogućuje kratko trajanje terapije, koja se može provoditi u ambulantnim uvjetima. Najčešći izvor zračenja kod brahiradioterapije niske brzine doze je ^{137}Cs (cezij), a kod brahiradioterapije visoke brzine doze ^{192}Ir (iridij). Iako rezultati rijetkih randomiziranih kliničkih istraživanja govore da nema značajne razlike u sigurnosti i učinkovitosti između ove dvije tehnike brahiradioterapije, već odavno se zna da snižavanje doze zračenja po aplikaciji smanjuje radiobiološka oštećenja (57-59). Istraživanja Whitera i suradnika tijekom 80-ih pokazala su da smanjenje brzine ordinirane doze zračenja smanjuje puno više incidenciju kasnih oštećenja zdravih tkiva nego što se smanjuje poželjni učinak na tumor (60). Stoga se «terapijski omjer» (omjer kontrole tumora s incidencijom komplikacija) povećava kako se smanjuje doza zračenja po frakciji uz održanje ukupne doze zračenja konstantnom.

Brahiradioterapija niske brzine doze tijekom eksterne radioterapije uobičajeno se ordinira u dvije aplikacije: prva je nakon ordiniranih 10 Gy eksterne radioterapije, ili čak više ukoliko je tumor prevelik ili tako smješten da onemogućuje aplikaciju brahiradioterapije. Druga slijedi tjedan ili dva nakon

prve, a u međuvremenu se nastavlja s aplikacijom eksterne radioterapije. Ukupna doza zračenja na točku A ordinirana brahiradioterapijom može varirati od 36 do 70 Gy na točku A, ovisno o dozi ordiniranoj eksternom radioterapijom, s ciljem postizanja ukupne TD od 85 do 95 Gy na točku A (2).

1.6.4. Uloga kemoterapije u liječenju lokalno uznapređovalog raka vrata maternice

Lokalno uznapređovali rak vrata maternice se danas uglavnom liječi konkomitantnom kemoradioterapijom temeljenom na cisplatinu (61). Kao terapijski pristup istraživana je i primjena neoadjuvantne kemoterapije, nakon koje slijedi operativni zahvat ili radioterapija, s još uvijek nedovoljno definiranim koristi i rizicima takvog liječenja (62). Nekoliko je većih kliničkih studija koje su istraživale uspješnost različitih neoadjuvantnih polikemoterapijskih protokola liječenja. Najveću ukupnu stopu odgovora polučila je kombinacija cisplatina i 5-fluorouracila (87%), zatim cisplatina, bleomicina i ifosfamida (83%) (62).

Dosad je ispitana aktivnost niza citostatika primijenjenih u monoterapiji uznapređovalog ili recidivirajućeg raka vrata maternice. Najčešće istraživani lijek, s najkonzistentnijim podacima je cisplatin s prosječnim odgovorom od 23%, a slijedi ga ifosfamid s prosječnom stopom odgovora od 22% (55,63). 5-fluorouracil ima zabilježenu prosječnu stopu odgovora od 20%, a noviji lijekovi kao irinotekan, topotekan i paklitaksel pokazali su razinu odgovora od 19% (55,64,65). Kombinacije citostatika imaju bolju razinu odgovora, ali uz veću toksičnost takve terapije. Kombinacija cisplatina i ifosfamida, u

neoadjuvantnom liječenju pločastog karcinoma vrata maternice, redovito pokazuje prosječne stope odgovora, u rasponu od 80% do 85% (66,67). Mnogobrojne studije prvolinijskog kemoterapijskog liječenja raka pločastih stanica vrata maternice, uključujući protokole s kombinacijom jednog od derivata platine i ifosfamida, pokazale su stopu odgovora od 50% do 62% (68,69). Dosta se istraživala i kombinacija jednog od derivata platine s ifosfamidom i bleomicinom, pri čemu se odgovor na terapiju značajno razlikovao u ovisnosti o prethodnoj primjeni radioterapije. U studijama bez prethodne ordinacije radioterapije odgovor se kretao u rasponu od 65% do 100%, a kod prethodno zračenih pacijentica bio je dosta manji, u rasponu od 13% do 72% (70-72).

Mali je broj kliničkih istraživanja ispitivao učinkovitost različitih kemoterapijskih protokola u liječenju adenokarcinoma vrata maternice. Kao najaktivniji citostatici u ovoj indikaciji, uz cisplatin, pokazali su se paklitaksel i mitomycin-C (55).

Za razliku od drugih primarnih tumora, primjerice raka dojke i kolona gdje je primjena adjuvantne kemoterapije standardan način liječenja, u liječenju raka vrata maternice taj je koncept slabo istražen (73,74). SWOG-8797/GOG-109 (SouthWest Oncology Group/Gynecologic Oncology Group) randomizirano kliničko istraživanje uspoređivalo je preživljenje pacijentica liječenih samo zračenjem u odnosu na one koje su liječene konkomitantnom kemoradioterapijom s cisplatinom i 5-fluorouracilom u ukupno četiri ciklusa, od kojih su dva ordinirana tijekom eksterne radioterapije, a dva adjuvantno, nakon završetka radioterapije (48). Preživljenje je bilo statistički značajno veće kod pacijentica liječenih konkomitantnom kemoiradijacijom praćenom

adjuvantnom-konsolidacijskom kemoterapijom u odnosu na one liječene samo zračenjem (81% vs 63%). Također, metaanaliza Greena i suradnika pokazala je da bilo kakva ordinacija kemoterapije (upotreba suboptimalnih kemoterapijskih protokola, uglavnom monokemoterapija različitim citostaticima) tijekom liječenja lokalno uznapredovalih tumora vrata maternice dovodi do značajnog smanjenja učestalosti udaljenih presadnica, $p < 0.0001$, HR=0.57 (75).

1.6.5. Konkomitantna kemoradioterapija u liječenju lokalno uznapredovalog raka vrata maternice

Koncept liječenja združenim terapijskim modalitetima, kemoterapijom i radioterapijom, ima za cilj maksimizirati interakciju između zračenja i primijenjenog/ih citostatika. Združena primjena kemoterapije i radioterapije nije novost u liječenju karcinoma, no ipak se točni mehanizmi njihovih interakcija u potpunosti ne poznaju.

Nekoliko je načina vremenske ordinacije kemoterapije i radioterapije: sekvencijski, alternirajući i konkomitantni. Sekvencijska primjena označava aplikaciju kemoterapije i radioterapije u slijedu, jednu nakon druge (primjer je adjuvantno liječenje raka dojke), dok alternirajući raspored označava naizmjeničnu primjenu kemoterapije i radioterapije (primjer je liječenje raka želuca) (76,77). Kod konkomitantne primjene oba modaliteta ordiniramo istodobno. Takvim pristupom nastoji se postići brzi terapijski učinak na veliki lokalno uznapredovali tumor uz istodobno djelovanje na moguća udaljena sjela bolesti (primjer je liječenje raka pluća stadija IIIB, tumora glave i vrata,

inoperabilnog raka rektuma) (78-80). U početku se smatralo da učinkovitost konkomitantne aplikacije zračenja i kemoterapije počiva na njihovom prostornom aditivnom djelovanju: dok se radioterapijom postiže lokalna kontrola bolesti, kemoterapija je usmjerena uništavanju potencijalnih subkliničkih presadnica u cijelom organizmu. Ipak, novija tumačenja govore u prilog sinergijskom djelovanju ova dva modaliteta: kemoterapeutik može povećati osjetljivost tumorskih stanica na zračenje, mijenjajući krivulju preživljenja stanica nakon ozračivanja. Ovaj efekt nastaje zahvaljujući direktnoj citotoksičnosti za tumorske stanice ili inhibicijom popravka zračenjem nastalih subletalnih ili potencijalno letalnih oštećenja stanice (81,82). Osim toga, ovakvo liječenje smanjuje mogućnost razvoja tumorskih stanica rezistentnih na jedan od ovih modaliteta. Nedostatak primjene konkomitantne kemoradioterapije je izražena akutna i potencijalno kasna toksičnost ovakvog liječenja koja je veća nego kod sekvencijske ili alternirajuće primjene ovih terapijskih modaliteta (83).

Najaktivniji citotoksični lijek u liječenju raka vrata maternice i standardni konkomitantno aplicirani lijek je cisplatin. U randomiziranim kliničkim istraživanjima ispitivana je kombinacija cisplatina s 5-fluorouracilom i hidroksiurejom, a u tijeku su ispitivanja njegovih kombinacija s drugim citostaticima, kao što su gemcitabin, paklitaksel, vinorelbin, topotekan i tirapazamin u svrhu povećanja odgovora na terapiju i poboljšanja preživljenja ovih bolesnica (48,50-52,84-88).

Cisplatin ima sam po sebi direktno citotoksično djelovanje te pojačava citotoksični učinak radioterapije kod različitih vrsta tumora, što je dokazano u in vitro i in vivo pokusima (89). Britten i suradnici su istraživanjem na 19

staničnih linija humanog karcinoma cerviksa pokazali da aplikacija cisplatina konkomitantno s radioterapijom povećava stopu stanične smrti (90).

Slično cisplatinu, ifosfamid posjeduje sposobnost povećavanja zračenjem potaknute stanične smrti. Specifično je da sinergijsko djelovanje sa zračenjem ifosfamid izražava kad se aplicira konkomitantno s brahiradioterapijom niske brzine doze (5 cGy/min i niže), a radiosenzitirajući učinak nije zapažen kod aplikacije ifosfamida zajedno s frakcioniranom vanjskom radioterapijom ili brahiradioterapijom visoke brzine doze (91). Isto istraživanje Tonkina i suradnika pokazalo je da aplikacija drugih citostatika aktivnih u liječenju raka vrata maternice, kao što su cisplatin, etopozid i bleomicin, s brahiradioterapijom niske brzine doze ne pokazuje aditivni učinak u smislu kočenja tumorskog rasta (91).

Tijekom 1999. godine objavljeni su rezultati pet velikih randomiziranih prospektivnih studija u kojima se istraživala učinkovitost liječenja lokalno uznapreovalog raka vrata maternice različitim kemoterapijskim protokolima ordiniranim konkomitantno s radioterapijom (47,48,50-52). Iako su se ova istraživanja razlikovala s obzirom na uključene stadije bolesti, primijenjene kemoterapijske i kemoradioterapijske protokole, svi su pokazali 30-50% poboljšanje preživljenja kada se davala kemoterapija temeljena na cisplatinu konkomitantno s radioterapijom u odnosu na samu radioterapiju. Na osnovi ovih istraživanja USNCI (United States National Cancer Institute) je u veljači 1999. izdao preporuku da se «ozbiljno treba razmatrati liječenje kemoterapijom temeljenom na cisplatinu konkomitantno sa zračenjem kod žena koje zahtijevaju radijacijsku terapiju u liječenju raka vrata maternice» (92).

Ukratko ćemo se osvrnuti na ustroj i rezultate ovih istraživanja, koji čine temelj današnjem standardnom liječenju karcinoma vrata maternice. U GOG 85 studiji randomizirano je 388 bolesnica s rakom vrata maternice stadija IIB do IVA u dvije grane: konkomitantna kemoradioterapija cisplatinom i 5-fluorouracilom versus (vs) konkomitantna kemoradioterapija s hidroksiurejom (50). Bolesnice u grani studije s cisplatinom imale su statistički značajno veće ukupno preživljenje od 5 godina, 63% vs 47% onih liječenih konkomitantnom kemoradioterapijom hidroksiurejom ($p=0.018$) (50). Studija Morrisa i suradnika uspoređivala je preživljenje bolesnica (ukupni broj 401) s rakom vrata maternice stadija IB do IVA randomiziranih u 2 grane: konkomitantna kemoradioterapija cisplatinom i 5-fluorouracilom i sama radioterapija, ali produženim poljem koje je obuhvaćalo paraaortalne limfne čvorove (51). Polučeni su statistički značajno bolji rezultati preživljenja u grani s konkomitantnom kemoradioterapijom, 73% vs 58% ($p=0.004$). Bolesnice liječene kemoradioterapijom imale su manju stopu pojavljivanja i lokalnog recidiva i udaljene diseminacije, uz nešto veću akutnu toksičnost terapije. Postotak kasnih komplikacija u obje grane studije bio je sličan. Rose i suradnici nastojali su dodatno istražiti ulogu cisplatina u konkomitantnom liječenju raka vrata maternice te su dizajnirali randomiziranu kliničku studiju s tri grane (52). U svakoj od njih ordinirala se konkomitantna kemoradioterapija, ali s drugim citostaticima: tjedni cisplatin vs polikemoterapija cisplatinom, 5-fluorouracilom i hidroksiurejom vs monoterapija hidroksiurejom. Ovo istraživanje obuhvatilo je 526 bolesnica s rakom vrata maternice FIGO stadija IIB do IVA, a preživljenje bolesnica bilo je statistički značajno veće kod onih koje su liječene konkomitantnom kemoradioterapijom koja je sadržavala

cisplatin (66% vs 64% vs 39%, $p=0.002$) (52). Grane studije s primjenom cisplatina imale su značajno niže stope lokalnog recidiva, što upućuje da je kemoterapija prvenstveno djelovala radiosenzitivirajuće. Najmanja toksičnost terapije zabilježena je u grani bolesnica liječenih konkomitantnom kemoradioterapijom tjednim cisplatinom. Keys i suradnici napravili su istraživanje s ciljem utvrđivanja najbolje terapijske opcije liječenja raka vrata maternice stadija IB2 (47). U svoje randomizirano kliničko istraživanje uključili su ukupno 369 bolesnica koje su liječili ili neoadjuvantnom radioterapijom nakon koje bi slijedila histerektomija ili neoadjuvantnom konkomitantnom kemoradioterapijom tjednim cisplatinom i u slijedu adjuvantnom histerektomijom. Bolesnice randomizirane u konkomitantnu kemoradioterapijsku granu imale su statistički značajno bolje preživljenje, 82% vs 68% onih liječenih samo radioterapijom praćenom histerektomijom ($p=0.008$) (47). Patohistološka analiza nakon histerektomije pokazala je značajno rjeđe zaostalu bolest kod bolesnica liječenih konkomitantnom kemoradioterapijom u odnosu na one liječene samo zračenjem prije histerektomije. Randomizirana klinička studija SWOG-8797/GOG-109 uspoređivala je preživljenje bolesnica s rakom vrata maternice stadija IA2, IB i IIA, koje su nakon radikalne histerektomije liječene ili zračenjem ili konkomitantnom kemoradioterapijom s cisplatinom i 5-fluorouracilom u ukupno četiri ciklusa, od kojih su dva ordinirana tijekom eksterne radioterapije, a dva adjuvantno, nakon završetka radioterapije (48). Uključene su one bolesnice za koje se na osnovu patohistoloških kriterija, presadnica u limfne čvorove, zahvaćanja parametrija ili pozitivnih reznih rubova, smatralo da imaju visok rizik recidiviranja bolesti. Preživljenje je bilo statistički značajno duže kod

pacijentica liječenih konkomitantnom kemoiradijacijom praćenom adjuvantnom/konsolidacijskom kemoterapijom u odnosu na one liječene samo zračenjem (81% vs 63%) (48).

Nakon objave stava US NCI 1999, s preporukom liječenja kemoradioterapijom bolesnica s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice koje su dotad liječene samo radioterapijom, 2002. godine objavljeni su rezultati velikog kanadskog ispitivanja učinkovitosti liječenja kemoradioterapijom baziranom na cisplatinu u usporedbi sa samom radioterapijom kod ovih bolesnica (93). Ovi rezultati nisu potvrdili prethodno objavljene rezultate nabrojanih pet studija, tj. nije dokazano statistički značajno bolje preživljenje bolesnica liječenih konkomitantnom kemoradioterapijom. Združena analiza prvih pet velikih randomiziranih kliničkih istraživanja pokazala je prosječno 39-postotno smanjenje rizika smrti ukoliko se bolesnice liječe konkomitantnom kemoradioterapijom u usporedbi sa samom radioterapijom (94).

Da je konkomitantna kemoiradijacija uistinu superiorna nad samom radioterapijom, definitivno je potvrdila metaanaliza Greena i suradnika koji su obradili rezultate 19 randomiziranih kliničkih istraživanja s ukupno 4580 randomiziranih bolesnica (75). Konkomitantna kemoradioterapija poboljšava ukupno preživljenje za 12% u odnosu na samu radioterapiju, od 40% na 52% (HR 0.71, $p < 0.0001$), a preživljenje bez znakova bolesti za 13%, od 47% na 63% (HR 0.61, $p < 0.0001$) (75).

1.6.6. Mehanizmi djelovanja i profil toksičnosti cisplatina i ifosfamida

1.6.6.1. Cisplatin

Cisplatin (cis-diaminodiklorplatinum) je analog platine i zajedno s drugim analogima platine, poput karboplatina i oksaliplatina, čini zasebnu grupu citostatika u široj skupini alkilirajućih lijekova (95).

Mehanizam djelovanja cisplatina: cisplatin se kovalentnim vezama veže za molekulu DNK i to preferencijalno za N7 poziciju gvanina i adenina. Veže se za dva mjesta na molekuli DNK, tako da u više od 90% slučajeva stvara veze unutar jednog lanca DNK, a u manje od 5% slučajeva stvara veze između dva lanca DNK. Stvaranje dvostrukih veza s molekulom DNK rezultira inhibicijom njene sinteze, te posljedično i transkripcije (95,96). Cisplatin se može vezati i na različite jezgrene i citoplazmatske molekule i na taj način dovesti do citotoksičnosti. Točan redoslijed događaja koji dovode do smrti stanice nakon stvaranja veza cisplatina s molekulom DNK nije točno poznat, ali je uočeno da tumorske stanice tretirane cisplatinom pokazuju molekularne i biokemijske značajke programirane stanične smrti (95,96).

Najčešći mehanizmi rezistencije na cisplatin su smanjeno nakupljanje lijeka u tumorskoj stanici uslijed poremećaja staničnog transporta, povećana inaktivacija lijeka proteinima s tiolnim skupinama, kao što su glutation i glutationu slični enzimi, povećana aktivnost enzima zaduženih za popravak oštećene molekule DNK (npr. ERCC-1) te nedostatak enzima za popravak

krivo sparenih baza – MMR (mismatch repair) ili poremećaj ispoljenosti niza drugih staničnih proteina koji dovode do povećane stanične tolerancije na DNK oštećenje (95,96).

Cisplatin se najčešće aplicira intravenski, može i intraperitonealno, nakon čega se brzo distribuira u sva tkiva, s najvećom koncentracijom u jetri i bubrezima. Koncentracija cisplatina u plazmi nakon intravenske ordinacije brzo pada u prva dva sata, a nakon toga sporije zbog kovalentnog vezanja s proteinima plazme. U staničnom miljeu atomi klora brzo se zamijene molekulama vode, što omogućuje veliku reaktivnost novonastale molekule. Otprilike 10-40% ordinirane doze cisplatina odstrani se urinom u prva 24 sata, a 35-50% doze cisplatina odstrani se urinom 5 dana nakon aplikacije lijeka (96).

Posebna upozorenja kod aplikacije cisplatina obuhvaćaju pažljivu procjenu bubrežne funkcije određivanjem kreatinin-klirensa i bubrežnih krvnih testova te titiranje doze prema stupnju oštećenja bubrežne funkcije. Cisplatin se najčešće ordinira u otopini natrijevog klorida u intravenskoj infuziji trajanja od pola do dva sata (95). Nužna je dobra hidracija pacijenta, najčešće infuzijama 1000 ml 0.9% NaCl prije i poslije terapije. Za povećanje diureze neposredno prije infuzije cisplatina ordinira se infuzija manitola, a može se u premedikaciji dati parenteralni diuretik furosemid (95). Zbog jakog emetskog djelovanja nužno je ordinirati pacijentu antiemetsku premedikaciju, a preporučuje se i profilaksa odgođene emeze. U ove svrhe najčešće se ordiniraju 5-HT3 antagonist (ondansetron ili granisetron) i deksametazon. Cisplatin se mora s oprezom primjenjivati kod pacijenata s oštećenjem sluha ili perifernom neuropatijom.

Kada se cisplatin ordinira s ifosfamidom, može smanjiti bubrežno odstranjivanje ifosfamida, što rezultira njegovim nakupljanjem u organizmu. Lijekovi amifostin i mesna inaktiviraju nefrotoksični učinak cisplatina (97,98).

Jedna od najčešćih i najznačajnijih nuspojava cisplatina je nefrotoksičnost koja je obično reverzibilna, ovisna o dozi cisplatina i obično nastaje 10 do 20 dana nakon terapije. Česti su poremećaji elektrolita u serumu (hipomagnezija, hipokalcemija i hipokalemija).

Cisplatin pripada skupini najemetogenijih citostatika i obično uzrokuje i ranu (unutar prva 24 sata) i odgođenu (nakon prva 24 sata, od 3 do 5 dana) mučninu i povraćanje.

Mijelosupresija, sa zahvaćanjem svih triju loza krvnih stanica, javlja se u oko 25-30% pacijenata (96). Neurotoksičnost, koja se najčešće očituje senzornom perifernom neuropatijom ovisna je o ukupnoj dozi primijenjenog lijeka i može biti ireverzibilna. Relativno česta je i alopecija. Druge rjeđe nuspojave su: ototoksičnost koja je kumulativna i ireverzibilna, hipersenzitivne reakcije, okularna toksičnost, prolazno povišenje jetrenih enzima, metalni okus hrane, inapetencija, vaskularne komplikacije, smanjen broj spermatozoida, impotencija i sterilitet te neprimjereno lučenje antidiuretskog hormona (96).

1.6.6.2. Ifosfamid

Ifosfamid pripada grupi alkilirajućih citostatika čije je antitumorsko djelovanje neovisno o fazi staničnog ciklusa.

Mehanizam djelovanja ifosfamida: ifosfamid je u svom izvornom obliku inaktivan, a aktivira se u jetri djelovanjem citokromskog P450 mikrosomalnog sustava u niz citotoksičnih metabolita, kao što su ifosfamid mustard i akrolein. Citotoksični metaboliti stvaranjem kovalentnih ukriženih sveza s molekulom DNA sprječavaju njenu sintezu i transkripciju (96).

Mehanizmi rezistencije na ifosfamid su smanjen stanični unos lijeka, smanjena ekspresija P450 jetrenog sustava čime je smanjeno stvaranje aktivnih metabolita ifosfamida, povećana ekspresija proteina sa sulfhidrilnim skupinama, uključujući glutation i s glutationom povezane enzime koji inaktiviraju ifosfamid i druge alkilirajuće spojeve, povećana ekspresija aldehid dehidrogenaze koja dovodi do povećane inaktivacije lijeka te pojačana aktivnost enzima zaduženih za popravak DNK (95,96).

Zbog jake neurotoksičnosti oralnog pripravka koristi se samo intravenski oblik lijeka (96). Nakon intravenske aplikacije ifosfamid se dobro distribuira u sva tkiva, a otprilike 20% lijeka ostane vezano za bjelančevine plazme (96).

Ifosfamid se intenzivno metabolizira u jetri. Poluvrijeme života mu je 3 do 10 sati za standardnu terapiju, a do 14 sati za visokodoznu terapiju. Otprilike 50% do 70% lijeka i njegovih metabolita odstrani se urinom (96).

Posebna upozorenja kod primjene ifosfamida su primjena mjera za smanjivanje njegovih toksičnih učinaka na mokraćni mjehur. Obvezna je

odgovarajuća hidracija, prije i poslije aplikacije lijeka, koja se najčešće provodi infuzijama 0.9% NaCl te aplikacija mesne (97,98). Važno je prije svake aplikacije ifosfamida kontrolirati urin na prisustvo makroskopske i/ili mikroskopske hematurije. Kod pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije treba, uz titraciju doze ifosfamida, pažljivo pratiti bubrežnu funkciju. Ukoliko pacijent istodobno uzima varfarin, zbog mogućeg pojačanja antikoagulantnog učinka od strane ifosfamida, potrebno je redovito kontrolirati protrombinsko vrijeme i INR (International normalized ratio).

Najčešće nuspojave ifosfamida su mijelosupresija, i to najčešće leukopenija, a u manjoj mjeri trombocitopenija. Nadir obično nastupa 10 do 14 dana nakon aplikacije terapije, a broj krvnih stanica se najčešće oporavi do 21. dana. Vrlo ozbiljna nuspojava ifosfamida je toksični učinak na mokraćni mjehur koji se može očitovati kao hemoragijski cistitis, dizurija i učestalo mokrenje, ali i kronična fibroza koja povećava rizik obolijevanja od sekundarnog karcinoma mokraćnog mjehura (96). U uobičajene nuspojave ifosfamida ubrajamo i mučninu i povraćanje koji obično nastupaju 3 do 6 sati nakon aplikacije terapije i mogu trajati do 3 dana te anoreksiju. Alopecija se javlja u preko 80% slučajeva, mogu se javiti i promjene na koži u vidu osipa, hiperpigmentacija i promjena na noktima. Ozbiljna nuspojava je neurotoksičnost ifosfamida koja se može očitovati kao letargija, konfuzija, epileptički napad, cerebelarna ataksija, mišićna slabost, halucinacije, disfunkcija kranijalnih živaca i rijetko stupor i koma. Zabilježen je i sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona, amenoreja, oligospermija i infertilitet, te mutageni, teratogeni i karcinogeni učinci (96).

Ciljevi i problematika istraživanja

Danas se u svijetu godišnje dijagnosticira oko 500 000 novooboljelih od raka vrata maternice. Nažalost, usprkos postojanju izvanrednih mogućnosti ranog otkrivanja navedenog tumora, kod dvije trećine bolesnica rak se dijagnosticira u uznapređovalom, inoperabilnom stadiju bolesti. Do nedavno, radioterapija kao modalitet liječenja za karcinome vrata maternice FIGO stadija II, III i IVA rezultirala je petogodišnjim preživljenjem manjim od 50%. Današnji «zlatni standard» liječenja za ove stadije raka vrata maternice, konkomitantna kemoradioterapija temeljena na cisplatinu, s razinom odgovora na terapiju od 75% je dovela od 10 do 15-postotnog poboljšanja preživljenja bolesnica na pet godina praćenja. Obzirom na veličinu javno-zdravstvenog problema, postoji daljnja potreba implementiranja novih protokola liječenja koji bi mogli dovesti do poboljšanja preživljenja. Usprkos konzistentnosti rezultata navedenih istraživanja koji su pozicionirali ulogu konkomitantne kemoradioterapije temeljene na cisplatinu u liječenju lokalno uznapređovalih karcinoma vrata maternice, a shvaćajući potrebu iznalaženja novih terapijskih opcija za daljnje poboljšanje preživljenja ovih bolesnica, ostaje otvoren niz pitanja koja se tiču unaprjeđenja današnjeg standardnog liječenja konkomitantnom kemoradioterapijom:

1. Koji je citostatik ili kombinacija citostatika uistinu najbolja za konkomitantnu aplikaciju s radioterapijom.
2. Koje je najbolje vrijeme za ordinaciju kemoterapije tijekom radioterapije: tijekom eksterne radioterapije, što je sadašnja praksa, ili za vrijeme brahiradioterapije kada se daje najveća doza zračenja.

3. Koja je uloga adjuvantne ili konsolidacijske kemoterapije u liječenju raka vrata maternice.

Temeljeno na izrazitoj sinergiji ifosfamida i brahiradioterapije niske brzine doze te odličnom učinku kombinacije kemoterapije cisplatinom i ifosfamidom u liječenju raka vrata maternice, proveli smo istraživanje mogućeg radiosenzitizirajućeg učinka navedene kombinacije citostatika u liječenju bolesnica s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice (99,100). U našem istraživanju ifosfamid i cisplatin ordinirani su isključivo tijekom dviju brahiradioterapijskih aplikacija, a to je vrijeme kada se najveći dio zračenja ordinira na točku A (6000 cGy tijekom 70 sati). Specifična odlika brahiradioterapije da intenzitet doze zračenja opada upravo proporcionalno s kvadratom udaljenosti omogućuje poštedu okolnih zdravih tkiva od razvoja ranih i kasnih neželjenih posljedica liječenja, te se na taj način, slijedeći gore navedeno, mogla očekivati povećana učinkovitost uz prihvatljivu toksičnost ovog protokola liječenja. Nakon završetka konkomitantne faze liječenja planirana je ordinacija četiri dodatna ciklusa konsolidacijske kemoterapije istom kombinacijom lijekova, čija je svrha eradikacija mogućih udaljenih presadnica i konsolidacija lokalnih učinaka konkomitantne kemobrahiradioterapije.

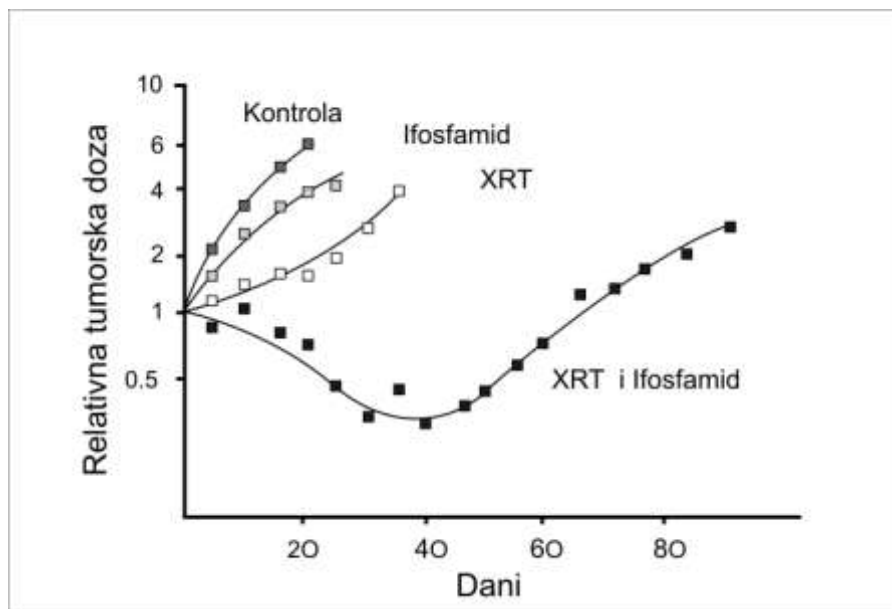
Specifičnosti ovog istraživanja su sljedeće:

1. Po prvi put u liječenju lokalno uznapredovalog raka vrata maternice, konkomitantno s radioterapijom koristi se kombinacija ifosfamida i cisplatina.
2. Navedena polikemoterapija aplicira se tijekom dvaju brahiradioterapijskih insercija, a ne tijekom eksterne radioterapije, koristeći činjenicu da se

tijekom brahiradioterapije aplicira 15 puta veća doza zračenja čime se pojačavaju sinergijski učinci zračenja i kemoterapije.

3. Odabir aplikacije ifosfamida i cisplatina za vrijeme brahiradioterapije niske brzine doze počiva na dokazima o dodatnom radiosenzitizirajućem učinku koji ifosfamid iskazuje isključivo s ovakvom vrstom zračenja (slika 1) (91).

Slika 1. Sinergijski učinak ifosfamida s brahiradioterapijom niske brzine doze



XRT- brahiradioterapija niske brzine doze

4. Konkomitantna kemoradioterapija nadopunjuje se ordinacijom četiri dodatna konsolidacijska ciklusa ifosfamidom i cisplatinom čime se nastoji istražiti, dosad neispitana, uloga konsolidacijske/adjuvantne kemoterapije u liječenju raka vrata maternice.

Primarni ciljevi istraživanja liječenja bolesnica s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice FIGO stadija IB2 do IVA konkomitantnom kemobrahiradioterapijom ifosfamidom i cisplatinom praćenom konsolidacijskom kemoterapijom su :

1. procijeniti stopu kliničkog odgovora na predloženo liječenje
2. patohistološka procjena odgovora na predloženo liječenje potvrđena biopsijom vrata maternice
3. procjena sigurnosti predloženog načina liječenja (ranih i kasnih komplikacija liječenja).

Sekundarni ciljevi istraživanja liječenja bolesnica s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice FIGO stadija IB2 do IVA konkomitantnom kemobrahiradioterapijom ifosfamidom i cisplatinom praćenom konsolidacijskom kemoterapijom su :

1. utvrđivanje dužine preživljenja do progresije bolesti
2. utvrđivanje dužine ukupnog preživljenja
3. procjena kvalitete života.

Naša pretpostavka je da bi ordinacija predloženog protokola liječenja mogla dovesti do daljnjeg poboljšanja preživljenja bolesnica za 15 do 20%. Ukoliko se popravi preživljenje navedene skupine bolesnica za daljnjih 15%, učinak predložene terapije na svjetskoj razini bio bi ogroman. U tom slučaju dolazimo do potencijalne brojke od 45 000 izliječenih žena više godišnje u svijetu. Valja

istaknuti da je navedena terapija široko dostupna i relativno jeftina. Naime, radi se o davno registriranim i ne odveć skupim citostaticima, što su bitne činjenice posebice kada uzmemo u obzir da je i incidencija raka vrata maternice najčešća u nerazvijenim zemljama svijeta i zemljama u razvoju.

2. Ispitanice i metode

U ovo istraživanje uključene su šezdeset i dvije bolesnice s lokalno uznapredovalim, patohistološki potvrđenim rakom vrata maternice, FIGO stadija IB2 do IVA, koje prethodno nisu liječene ni radioterapijom ni kemoterapijom. Bolesnice su liječene u Centru za onkologiju Kliničke bolnice Split u periodu od 1999. do 2004. godine. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo i Povjerenstvo za lijekove Kliničke bolnice Split, a informirani pristanak su potpisale sve bolesnice prije ijedne dijagnostičke ili terapijske procedure. Da bi sudjelovale u istraživanju, bolesnice su morale zadovoljiti sve uključujuće kriterije te nisu smjele ispunjavati ni jedan isključujući kriterij.

2.1. Uključujući i isključujući kriteriji za sudjelovanje u istraživanju

Uključujući kriteriji (svi su morali biti zadovoljeni za uključenje u istraživanje):

1. histološki potvrđen rak vrata maternice (bez obzira na histološki podtip)
FIGO stadija IB2 do IVA
2. sve bolesnice u generativnoj dobi morale su imati negativan test na trudnoću
3. ≥ 18 godina
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status 0-2
5. predviđeno trajanje života ≥ 6 mjeseci
6. broj neutrofilnih granulocita $\geq 1.5 \times 10^9/l$; trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$

7. serumski kreatinin ≤ 1.5 mg/dl, serumski bilirubin ≤ 1.5 x GGN (gornja granica normale); alkalna fosfataza (AP), aspartat aminotransferaza (AST), alanin transferaza (ALT) ≤ 2.5 x GGN
9. kreatinin klirens ≥ 50 ml/min
10. potpisan informirani pristanak.

Isključujući kriteriji (bolesnica koja ispunjava ijedan od ovih kriterija nije mogla biti uključena u istraživanje):

1. prethodno liječenje antitumorskom terapijom
2. rak vrata maternice FIGO stadija manjeg od IB2 ili većeg od IVA
3. bolesnice s osobnom anamnezom raka, osim raka vrata maternice ili bazocelularnog karcinoma
4. anamneza značajne srčane bolesti
5. anamneza značajne mentalne bolesti.

2.2. Protokol liječenja

Protokol liječenja se sastojao od sljedećih dijelova: eksterne radioterapije, konkomitantne kemobrahiradioterapije i konsolidacijske kemoterapije.

- Eksterna radioterapija: ordinira se «box» tehnikom na linearnom akceleratoru X zrakama energije 15 MeV u dozi od 5000 cGy tijekom 25 frakcija uz upotrebu centralnog bloka nakon ordiniranih 2500 cGy.
- Konkomitantna kemobrahiradioterapija: ordinirale su se dvije brahiradioterapijske aplikacije s ukupno ordiniranom dozom od 6000 cGy (2 x

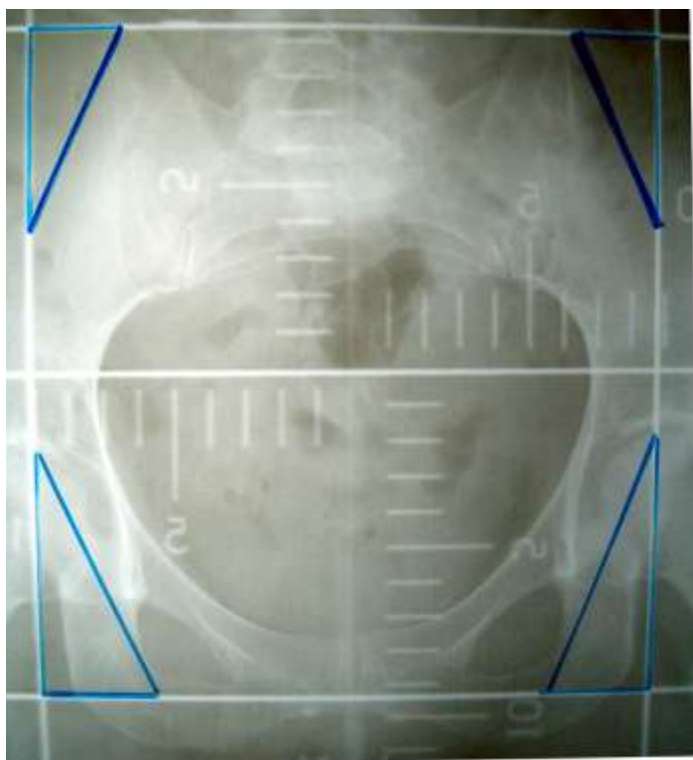
3000 cGy). Prva je aplicirana po završetku prvog tjedna vanjske radioterapije, a druga tri tjedna nakon prve. Tijekom brahiradioterapijskih aplikacija, prve i druge, ordinirala se kemoterapija s ifosfamidom i cisplatinom. Cisplatin se davao u dozi od 75 mg/m² tijekom jednosatne infuzije, a ifosfamid u dozi od 2000 mg/m² u 24-satnoj infuziji. Zajedno s ifosfamidom ordinirala se i uroprotekcija mesnom u 60-postotnoj dozi ifosfamida. Brahiradioterapija je bila niske brzine doze, u rasponu od 0.9 do 1.2 Gy na sat, te je trajanje brahiradioterapije iznosilo prosječno 25 do 33 sata.

- Konsolidacijska kemoterapija: ordinacija konsolidacijske kemoterapije započinjala je po završetku ordinacije vanjske radioterapije, a 28 dana nakon drugog ciklusa brahiradiokemoterapije. Planirana je ordinacija četiri ciklusa kemoterapije s ifosfamidom i cisplatinom. Cisplatin se aplicirao u dozi od 75 mg/m² prvog dana svakog ciklusa. Ifosfamid se aplicirao u dozi od 2000 mg/m² kroz tri dana, od 1. do 3. dana svakog ciklusa. Mesna se davala u 60-postotnoj dozi ifosfamida u tri aplikacije, na 0, 4 i 8 h nakon aplikacije ifosfamida, od 1. do 3. dana. Ciklusi konsolidacijske kemoterapije ponavljali su se svakih 21 dan.

Liječenje je počinjalo ordinacijom konkomitantne kemoradioterapije. Eksterna radioterapija se ordinirala na Linacu, fotonima energije 15 MeV. Ista se ordinirala «box» tehnikom, tj. zračenjem s četiri polja, jednim prednjim, jednim stražnjim i dva bočna polja, odnosno tehnikom prednjeg i stražnjeg polja, u TD od 25 Gy s frakcijama od 2 Gy. Volumen zračenja eksternom radioterapijom bio je standardan i dizajniran tako da pokrije primarni tumor i lokoregionalne limfne čvorove (slika 2a i b). Gornja granica AP-PA polja bila je smještena na granici četvrtog i petog lumbalnog kralješka. Donja granica istog

polja bila je smještena na donjem rubu obturatornog otvora ili čak niže, ovisno o zahvaćanju vagine tumorom. Lateralne granice AP-PA polja smještene su 2 cm lateralno od koštanog otvora zdjelice. Bočna polja su imala istu gornju i donju granicu kao AP-PA polja. Stražnja granica bočnih polja bila je individualno oblikovana korištenjem individualnog zaštitnog bloka koji je pokrивao stražnji dio sakruma i stražnju stijenku rektuma (slika 3). Nakon aplikacije 25 Gy vanjskim zračenjem, daljnja eksterna radioterapija ordinirala se uz zaštitu središnjeg zdjeličnog tkiva centralnim blokom, koji je bio individualno oblikovan za svaku bolesnicu (slika 4a i b).

Slika 2a. Izgled i granice radioterapijskih polja: RTG snimka AP-PA polja s ucrtanim pozicijama četiriju zaštitnih blokova



Slika 2b. Izgled i granice radioterapijskih polja: RTG snimka LL polja s ucrtanom pozicijom individualnog bloka



Slika 3. Individualno oblikovani zaštitni blok za LL polje



Slika 4a. Izgled centralnog bloka



Slika 4b. Pozicija centralnog bloka ucrtana na RTG filmu AP polja



Postupak planiranja radioterapijskih polja za svaku pojedinu bolesnicu odvijao se u nekoliko faza. Najprije bi se na radioterapijskom simulatoru odredile granice AP-PA i LL polja. Na foliju su se ucrtavale pozicije četiriju zaštitnih blokova koja su se postavljala na AP- PA polja. Izgled bočnih polja snimljen je na RTG filmu na kojem se ucrtavala pozicija zaštitnog bloka koji je individualno izrađen za svaku bolesnicu. Nakon određivanja veličine i granica

polja na RTG simulatoru, provela bi se i simulacija uz pomoć CT-a na osnovu koje je fizičar izrađivao izodozni plan s ciljem homogene distribucije doze zračenja u ciljnom volumenu od $100 \pm 5\%$. Doza zračenja na bočnim poljima je homogenizirana uz pomoć klinova. Blokovi su izrađeni od Woodove legure debljine 8 cm. Izgled i pozicija centralnog bloka određeni su temeljem RTG snimke postavljenih brahiradioterapijskih aplikatora te fizičarevog izračuna prostorne distribucije doze zračenja.

Prva brahiradioterapija niske brzine doze aplicirala se nakon 15 Gy ordiniranih vanjskim zračenjem. Druga brahiradioterapija planirana je tri tjedna nakon prve. Brahiradioterapija se postavljala uz blagu sedaciju i analgeziju postignutu intramuskularnom primjenom diazepama i diklofenaka. Kao priprema za sam postupak bolesnice su dan prije uzimale laksativ senozid radi čišćenja uz adekvatnu dijetu te im je pred zahvat postavljen urinarni kateter. Tijekom brahiradioterapije primale su profilaktičku peroralnu antibiotsku terapiju cefalosporinima.

U slučajevima kada se zbog veličine tumora brahiradioterapija nije mogla aplicirati, vanjska radioterapija je nastavljena do trenutka dovoljnog smanjenja tumora koji je omogućavao aplikaciju brahiradioterapije. Brahiradioterapija je ordinirana radioaktivnim cezijem (^{137}Cs), niske brzine doze od 0.9 do 1.2 Gy na sat. Točka A je primila 60 Gy dvama unutrašnjim zračenjima. Tako je ukupno ordinirana doza zračenja na točku A 85 Gy (25 Gy vanjskim i 60 Gy unutrašnjim zračenjem).

Konkomitantno s dvije intrakavitarnе brahiradioterapijske aplikacije ordinirala su se dva ciklusa kemoterapije ifosfamidom i cisplatinom.

Cisplatin se davao u dozi od $75\text{mg}/\text{m}^2$ u 250 ml 10% manitola u jednosatnoj infuziji, praćen 24-satnom infuzijom ifosfamida u dozi od $2000\text{mg}/\text{m}^2$ u 1000 ml 0.9% NaCl, s uroprotekcijom mesnom, u dozi od 60% doze ifosfamida.

Nakon završetka liječenja konkomitantnom kemobrahiradioterapijom i eksternom radioterapijom planirano je ordinirati 4 ciklusa konsolidacijske kemoterapije cisplatinom u dozi od $75\text{mg}/\text{m}^2$ u jednosatnoj infuziji 1. dan svakog ciklusa i ifosfamidom u dozi od $2000\text{mg}/\text{m}^2$ od 1. do 3. dana svakog ciklusa, uz uroprotekciju mesnom. Prvi ciklus konsolidacijske kemoterapije planirao se 28 dana nakon drugog ciklusa kemobrahiradioterapije, nakon čega su se ciklusi konsolidacijske kemoterapije ponavljali svakih 21 dan (slika 5).

Sve pacijentice su prije ordinacije kemoterapije dobivale sljedeću premedikaciju:

1. deksametazon 8 mg, i.v., 30 minuta prije ordinacije kemoterapije
2. ondansetron 8 mg, i.v., 30 minuta prije ordinacije kemoterapije
3. ranitidin 50 mg i.v., 30 minuta prije ordinacije kemoterapije
4. 1000 ml 0.9% NaCl, prije ordinacije kemoterapije, 1. i 2. dan terapije.

Kemoterapijski protokol za konkomitantnu aplikaciju kemoterapije s brahiradioterapijom niske brzine doze:

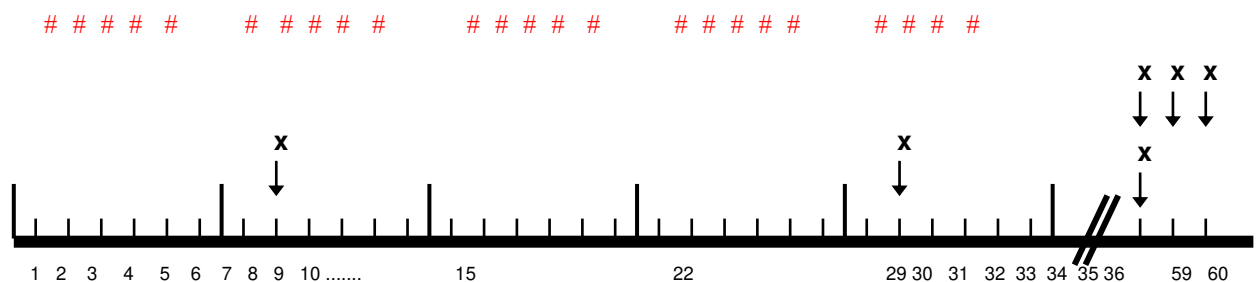
1. premedikacija
2. cisplatin u dozi od $75\text{mg}/\text{m}^2$ u 250 ml 10% manitola ordiniran u jednosatnoj i.v. infuziji, 1.dan, prije ifosfamida
3. ifosfamid u dozi od $2000\text{mg}/\text{m}^2$ u 1000 ml 0.9% NaCl u 24-satnoj infuziji

4. mesna u ukupnoj dozi od 60% doze ifosfamida aplicirala se zajedno s ifosfamidom u 1000 ml 0.9% NaCl.

Kemoterapijski protokol za konsolidacijsku kemoterapiju:

1. premedikacija
2. cisplatin u dozi od 75 mg/m^2 u 250 ml 10% manitola ordiniran u jednosatnoj i.v. infuziji, 1.dan, prije ifosfamida
3. ifosfamid u dozi od 2000 mg/m^2 u 500 ml 0.9% NaCl u trosatnoj i.v. infuziji, od 1. do 3. dana
4. mesna u ukupnoj dozi od 60% doze ifosfamida podijeljena u tri aplikacije: prva se daje zajedno s ifosfamidom, druga se daje 4h nakon aplikacije ifosfamida u i.v. infuziji 250 ml 0.9% NaCl, a treća 8 h nakon aplikacije ifosfamida u i.v. infuziji 250 ml 0.9% NaCl; od 1. do 3. dana terapije.

Slika 5. Shema liječenja



- # vanjsko zračenje 2 Gy
 x intrakavitarna brahiradioterapija 30 Gy na točku A + ifosfamid 2000 mg/m^2 + cisplatin 75 mg/m^2
 x₁ ifosfamid 2000 mg/m^2 , svakih 21 dan x 4
 x₂ cisplatin 75 mg/m^2 , svakih 21 dan x 4

Prije, za vrijeme i nakon završetka liječenja bolesnice su bile podvrgnute dijagnostičkoj obradi radi točnog utvrđivanja stupnja proširenosti bolesti, odnosno odgovora na terapiju i utvrđivanja toksičnosti navedene terapije (tablica 2).

Postupci prije početka liječenja (morali su biti napravljeni najviše 2 tjedna prije uključanja u istraživanje):

1. anamneza i status
2. ginekološki pregled s uzimanjem Papa testa i biopsijom vrata maternice
3. procjena proširenosti bolesti ginekološkim pregledom, CT-om trbuha i zdjelice, RTG-om srca i pluća
4. KKS, DKS i biokemijske pretrage krvi (unutar 7 dana prije uključanja)
5. kreatinin klirens (unutar 7 dana prije uključanja)
6. IVU
7. cistoskopija i rektosigmoidoskopija u slučaju sumnje na proširenost bolesti na sluznicu mokraćnog mjehura i/ili rektuma
8. ukoliko je žena u generativnoj dobi test trudnoće.

Postupci tijekom liječenja:

1. KKS, DKS - prije svakog ciklusa kemoterapije i na 12. \pm 2 dana svakog ciklusa kemoterapije
2. biokemijske pretrage krvi (urea, kreatinin, AST, ALT, AP, bilirubin, elektroliti) – prije svakog ciklusa kemoterapije
3. procjena nuspojava terapije prije svakog ciklusa kemoterapije i svakih 7 dana tijekom ordinacije eksterne radioterapije.

Postupci nakon završetka liječenja:

1. Objektivni klinički odgovor procjenjivan je ginekološkim pregledima i CT-ovima trbuha i zdjelice, s obveznom usporedbom s CT-om prije početka liječenja. Prvi CT se planirao napraviti 2 mjeseca iza završetka eksterne radioterapije.
2. Odgovor na terapiju procjenjivan je i patohistološkom analizom bioptata vrata maternice 2 mjeseca nakon završetka liječenja eksternom radioterapijom. U slučaju pozitivnog rezultata planirano je ponavljanje biopsije za 3 mjeseca.
3. Praćenje preživljenja bolesnica, najčešće zakazivanjem kontrolnih pregleda u Centru za onkologiju ili telefonskim putem.

Prve 44 bolesnice ispunjavale su upitnik kvalitete života (u prilogu) prije početka liječenja, prije svake aplikacije kemoterapije i svaka tri mjeseca tijekom prve godine praćenja. Upitnik kvalitete života sastavljen je u našoj ustanovi te je njime procjenjivano opće stanje, emocionalni status bolesnica te stupanj izraženosti lokalnih simptoma bolesti i nuspojava terapije.

Tablica 2. Raspored dijagnostičke obrade prije, tijekom i nakon završetka liječenja

Postupak/pretraga	Prije liječenja (unutar 14 dana prije uključenja)	Tijekom liječenja	Praćenje
Anamneza	X		
Ginekološki pregled	X	X prije svake aplikacije	X ⁴
Fizikalni pregled: <ul style="list-style-type: none"> vitalni znakovi visina težina ECOG status 	X	X prije svake ordinacije kemoterapije	X ⁴
Hematološke pretrage ¹	X	X ⁸ , X ⁹	X ³
Biokemijske pretrage ²	X	X ⁸	X ³
IVU	X		
CT trbuha i zdjelice	X		X ⁵
Papa test	X		X ⁶
Cistoskopija	X ⁷		X ⁷
Rektosigmoidoskopija	X ⁷		X ⁷
RTG srca i pluća	X		X ⁷
Kreatinin klirens	X		X ⁷
Procjena toksičnosti terapije	X	X	X ⁴
Test trudnoće	X		
Preživljenje/status bolesti			X ⁴
Upitnik kvalitete života	X	X ¹⁰	X ¹¹

1. hematološke pretrage krvi: Hgb, Hct, Er, L, Tr, DKS
2. biokemijske pretrage: urea, serumski kreatinin, AP, AST, ALT, bilirubin, Na, K, Ca, Cl

3. do oporavka
4. u prve dvije godine svaka 3 mjeseca, nakon toga svakih 6 mjeseci
5. dva mjeseca nakon eksterne radioterapije i jednu godinu nakon eksterne radioterapije
6. u prvoj godini nakon 3 i 6 mjeseci od završetka eksterne radioterapije, nakon toga jednom godišnje
7. u slučaju postojanja simptoma zahvaćanja odgovarajućih organa
8. prije svake ordinacije kemoterapije
9. 12. do 14. dan svakog ciklusa kemoterapije
10. prije svake kemoterapijske aplikacije
11. svaka tri mjeseca tijekom prve godine praćenja

Sistemske nuspojave terapije nastale tijekom i nakon terapije su sustavno praćene i zabilježene, a njihova težina je određena po kriterijima toksičnosti SZO (101). Kasna lokalna toksičnost radijacijske terapije stupnjevana je po RTOG/EORTC (Radiotherapy Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer) kriterijima (102).

Hematološka toksičnost kemoterapije češće je rješavana odgodom terapije nego redukcijom doze citostatika. Transfuzijama deplazmatiziranih koncentrata eritrocita nastojali smo održati vrijednost hemoglobina u krvi iznad 100 mg/l. Granulocitni čimbenik rasta [Neupogen] za liječenje teških leukopenija i neutropenija ordinirali smo prema standardima dobre kliničke prakse.

Opći status bolesnika određen je bodovanjem po ECOG skali, koja se uobičajeno koristi za određivanje općeg stanja onkoloških bolesnika (tablica 3) (103).

Tablica 3. ECOG skala za procjenu općeg stanja bolesnika

ECOG status	Opis
0	Bez simptoma; obavlja normalne aktivnosti
1	Ima simptome; pokretan, sposoban obavljati svakodnevne poslove
2	Ima simptome; u krevetu provodi manje od 50% vremena dnevno; povremeno treba pomoć u njezi
3	Ima simptome; u krevetu je više od 50% vremena dnevno; treba stalnu pomoć
4	Potpuno vezan za krevet; može trebati hospitalizaciju

Upitnik kvalitete života sadržavao je pitanja o općem fizičkom stanju i simptomima same bolesti, odnosno posljedicama liječenja i skupinu pitanja kojima se procjenjivalo emocionalno stanje bolesnica. Odgovori na ova pitanja gradirani su brojačno, na skali od 1 do 4, pri čemu je brojka 1 označavala potpuno neslaganje s tvrdnjom u pitanju, tj. nepostojanje simptoma bolesti ili liječenja, odnosno negaciju psihičkog distresa, a brojka 4 potpuno slaganje s tvrdnjom u pitanju, odnosno jako izraženu simptomatologiju i visoki stupanj emocionalnih problema. Posebna dva pitanja odnosila su se na procjenu same bolesnice o svom općem zdravstvenom stanju i kvaliteti života tijekom tjedna koji je prethodio ispunjavanju upitnika. Na ova pitanja odgovori su također gradirani brojačno, na skali od 1 do 7, pri čemu brojka 1 označava vrlo slabo zdravstveno stanje, odnosno vrlo lošu kvalitetu života, a brojka 7 označava odlično zdravstveno stanje, odnosno odličnu kvalitetu života.

Odgovor tumora na terapiju definiran je kriterijima SZO (104):

Kompletni odgovor je odsustvo svih kliničkih i radioloških pokazatelja bolesti, potvrđeno negativnom patohistološkom analizom bioptata vrata maternice.

Djelomični odgovor predstavlja 50-postotno ili veće smanjenje tumora bez znakova za progresiju bolesti.

Stabilna bolest je ona koja se nije mijenjala od početka liječenja ili se volumen tumora smanjio za manje od 50% ili povećao za manje od 25%.

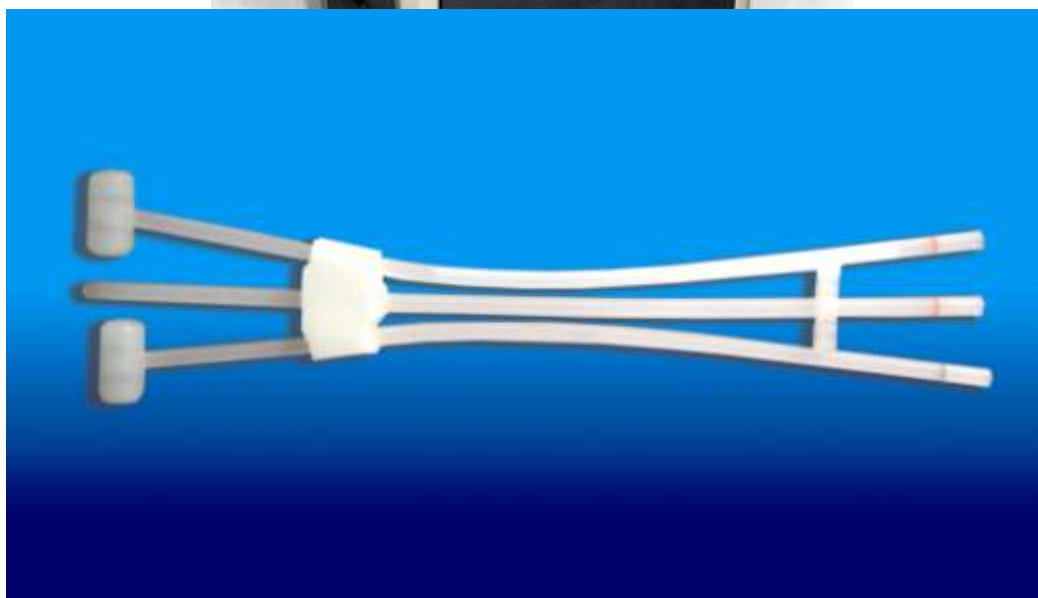
Progresivna bolest se definira povećanjem volumena tumora za više od 25%.

2.3. Materijali

Projekt se realizirao u prostorima Centra za onkologiju Kliničke bolnice Split, uz sudjelovanje Klinike za ginekologiju, porodništvo i reproduktivnu medicinu i Kliničkih zavoda za patologiju i radiologiju KB Split. U sklopu Centra za onkologiju nalaze se: ginekološka ambulanta, soba za brahiradioterapiju s brahiradioterapijskim uređajem niske brzine doze (Curietron 400 (CT 400) CIS BioInternational, Yvette Cedex, Francuska) (slika 6), radioterapijska jedinica s radioterapijskim simulatorom (Siemens Simview 3000, Erlangen, Njemačka) i linearnim akceleratorom (Siemens Mevatron MD-2, Concord, Sjedinjene Američke Države), laboratorij za pripremu citostatika s digestorom za pripravu citostatika (Heraus HSP 18, Kendro Laboratory Products, Hanau, Njemačka), laboratorij za obradu podataka i arhiva, dnevna bolnica za aplikaciju citostatske terapije s infuzomatima (Infusomat fmS, B.Braun, Melsungen AG, Njemačka) i stacionar. U brahiradioterapijskoj aplikaciji koristili smo Delouche aplikatore (CIS BioInternational, Yvette Cedex,

Francuska) (slika 7). U nabavi potrebnih lijekova za provođenje projekta sudjelovala je Klinička bolnica Split. Naime, svi navedeni oblici liječenja odobreni su od Hrvatskog fonda za zdravstveno osiguranje. Lijekovi ifosfamid (Holoxan, Baxter Oncology GmbH, Halle/Westfalen, Njemačka), cisplatin (Cisplatin, Pliva, Zagreb, Hrvatska), mesna (Uromitexan, Baxter Oncology GmbH, Halle/Westfalen, Njemačka) te radioterapijski troškovi pokriveni su standardnim zdravstvenim osiguranjem osiguranica i naplaćuju se preko ovjerene uputnice.

Slika 6. Brahiradioterapijski uređaj niske brzine doze Curietron 400



2.4. Statistički postupci

Statistička analiza napravila se za bolesnice koje su primile barem oba ciklusa konkomitantne kemobrahiradioterapije i eksternu radioterapiju.

Analizirala se uspješnost terapije po sljedećim parametrima: stopa kliničkog odgovora na terapiju, patohistološka procjena odgovora na liječenje potvrđena biopsijom vrata maternice, ukupno preživljenje i preživljenje do progresije bolesti. Preživljenje se računalo od dana uključanja u istraživanje do dana smrti. Preživljenje do progresije bolesti računalo se kao vrijeme između dana uključanja u istraživanje do dana potvrde progresije bolesti, odnosno smrti, ovisno što se prije dogodi. U analizi ovih parametara koristili smo se metodama deskriptivne statistike.

Osim učinkovitosti, analizirala se i podnošljivost opisanog protokola liječenja procjenom akutne i kasne toksičnosti liječenja, metodama deskriptivne statistike.

Rezultati analize kvalitete života prve 44 bolesnice, određenih prije, sredinom, na kraju liječenja i nakon godinu dana od završetka liječenja, obrađeni su metodama deskriptivne statistike.

Analiza podataka je rađena na računalu, programima Microsoft Excel i SPSS 13.0.

Budući da se radi o kliničkom istraživanju faze 2, točan izračun veličine uzorka nije tako bitan. U lokalno uznapredovalom raku vrata maternice, terapijska kombinacija s manje od 60% aktivnosti nije od interesa te tek 70-postotna ili veća razina odgovora ide u prilog potencijalno vrijednoj terapijskoj kombinaciji. Stoga se kao nul-hipoteza uzela ukupna razina odgovora na terapiju od 60% i manje, a kao zadovoljavajuća razina odgovora minimalno 80%. Uz snagu istraživanja od 80% i razinu značajnosti od 5% ($\alpha=0.05$), koristeći binomijalnu distribuciju, za zadovoljenje navedenih parametara bilo je potrebno uključiti 40 bolesnica. Zahvaljujući ohrabrujućim rezultatima liječenja prve 44 bolesnice te potrebi za postizanjem što je moguće sigurnijih informacija o učinkovitosti i toksičnosti našeg protokola, istraživanje je nastavljeno i u konačnici su uključene 62 bolesnice.

3. Rezultati

U razdoblju od kolovoza 1999. godine do studenog 2004. godine ukupno 62 bolesnice s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice liječene su u Centru za onkologiju Kliničke bolnice Split gore opisanim protokolom.

3.1. Obilježja bolesnica

Bolesnice su u trenutku dijagnoze bile od 34 do 77 godina stare. Medijan dobi iznosio je 52.3 godine. Većina njih imala je patohistološki potvrđen pločasti karcinom vrata maternice (58, odnosno 93.5%), tri bolesnice su imale adenokarcinom (4.8%), a jedna je imala adenoskvamozni karcinom vrata maternice (1.6%).

Raspodjela bolesnica u odnosu na FIGO stadij bolesti, gradus tumora i ECOG status na početku liječenja prikazana je u tablici 4.

Tablica 4. Obilježja bolesnica

	Broj	%
<i>Broj bolesnica</i>	62	100
<i>Medijan dobi u godinama (raspon)</i>	52.3 (34-77)	
<i>ECOG status</i>		
0	55	88
1	6	10
2	1	2
<i>FIGO stadij</i>		
IB2	12	19
IIA	12	19
IIB	27	44
IIIA	0	0
IIIB	10	16
IVA	1	2
<i>Gradus tumora</i>		
1	9	14
2	45	73
3	8	13

Sve bolesnice su primile oba ciklusa konkomitantne kemobrahiradioterapije. Njih 58 (93.5%) primilo je barem jedan ciklus konsolidacijske kemoterapije, dok samo 4 bolesnice (6.45%) nisu primile konsolidacijsku kemoterapiju. Prosječan broj apliciranih ciklusa kemoterapije cisplatinom i ifosfamidom bio je 4.8 (tablica 5).

Ipak, polovica svih bolesnica primila je planiranih šest ciklusa kemoterapije.

Tablica 5. Raspodjela broja apliciranih ciklusa kemoterapije cisplatinom i

ifosfamidom

Najveći broj apliciranih ciklusa	Broj bolesnica (%)
2	4 (6.5)
3	9 (14.5)
4	16 (25.8)
5	2 (3.2)
6	31 (50)

99% bolesnica primilo je planiranu dozu kemoterapije, a prosječni razmak između ciklusa konsolidacijske kemoterapije bio je 24.4 dana. Kemoterapijska toksičnost češće se rješavala odgodom sljedećeg ciklusa nego smanjivanjem doze citostatika pri sljedećoj aplikaciji.

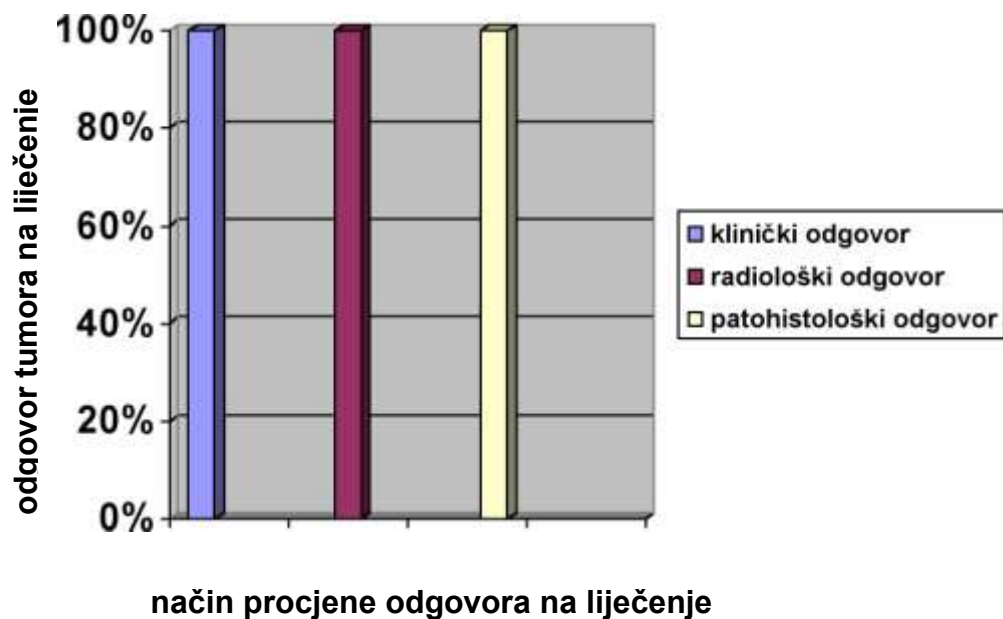
Prosječno trajanje kompletne radioterapije, uključujući eksternu radioterapiju i intrakavitarnu brahiradioterapiju bilo je 44.6 dana (u rasponu od 35 do 78 dana).

Sve bolesnice su primile planiranu dozu zračenja na točku A od 85 Gy. Dvije pacijentice, zbog destrukcije vrata maternice tumorskim tkivom, nisu primile planiranu intracervikalnu aplikaciju brahiradioterapije tandemom, ali su primile planiranu dozu brahiradioterapije vaginalnim ovoidima u dvije aplikacije. Kemoterapija ifosfamidom i cisplatinom aplicirana je kod svih bolesnica konkomitantno s brahiradioterapijom niske brzine doze, a ne tijekom eksterne radioterapije.

3.2. Analiza odgovora na liječenje

Tri mjeseca nakon završetka liječenja konkomitantnom kemobrahiradioterapijom, kompletni klinički, radiološki i patohistološki odgovor iznosio je 100% (slika 8).

Slika 8. Odgovor tumora na liječenje procijenjen klinički, radiološki i potvrđen patohistološkom analizom bioptata vrata maternice



3.3. Nuspojave liječenja

3.3.1. Akutne nuspojave

Kod svih bolesnica praćena je akutna toksičnost konkomitantne kemobrahiradioterapije i konsolidacijske kemoterapije (tablica 6).

Tablica 6. Akutna sistemska toksičnost liječenja

Toksičnost, broj (%)	Stupanj toksičnosti				
	0	1	2	3	4
Leukopenija	44 (17%)	57 (21%)	71 (26%)	69 (25%)	29 (11%)
Anemija	44 (16%)	105 (39%)	93 (35%)	24 (9%)	3 (1%)
Trombocitopenija	199 (74%)	47 (17%)	15 (6%)	8 (3%)	0
Urea, kreatinin	277(98%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1%)
Proljev	231 (78%)	40 (13%)	19 (6%)	8 (3%)	0
Mučnina	64 (21%)	115 (39%)	99 (33%)	20 (7%)	0
Povraćanje	103 (35%)	82 (28%)	93 (30.5%)	19 (6%)	1 (0.5%)

Liječenje su bolesnice relativno dobro podnosile i nije bilo nijedne smrti vezane za ordinaciju liječenja. Najčešće zabilježene nuspojave bile su leukopenija, anemija, mučnina i povraćanje. Leukopenija gradusa 3 je zabilježena u 25% ciklusa, a gradusa 4 u 11% ciklusa. Ipak, febrilna neutropenija je zabilježena u samo 7 bolesnica (11%), ukupno 8 puta, tj. u 2.7 % svih apliciranih ciklusa (tablica 7). Od njih sedam, četiri bolesnice su zbog razvoja febrilne neutropenije prekinule daljnje liječenje kemoterapijom. Samo jedna bolesnica razvila je dva puta febrilnu neutropeniju, nakon 4. i 5. ciklusa kemoterapije.

Tablica 7. Raspodjela učestalosti febrilnih neutropenija po ciklusima

Redni broj kemoterapijskog ciklusa	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Broj febrilnih neutropenija (%)	0	1 (1.6)	2 (3.4)	2 (4.1)	2 (6.0)	1 (3.2)

U liječenju leukopenije i neutropenije kao posljedica toksičnosti kemoterapije koristili smo filgrastim, u skladu sa smjernicama dobre kliničke prakse.

Prosječne vrijednosti hemoglobina prije i tijekom liječenja ispitivanim protokolom prikazane su u tablici 8. Ukupno je 40 bolesnica (66%) primilo barem jedanput transfuziju deplazmatiziranih eritrocita tijekom liječenja. Tri bolesnice (4.8%) primale su transfuziju deplazmatiziranih eritrocita isključivo tijekom konkomitantne kemobrahiraditerapije, dvadeset i sedam njih (43.5%)

primalo je transfuziju isključivo tijekom konsolidacijske kemoterapije, a deset njih (16.1%) primilo je transfuziju i tijekom konkomitantne kemobrahiradioterapije i tijekom konsolidacijske kemoterapije.

Tablica 8. Vrijednosti hemoglobina u krvi prije i tijekom liječenja

<i>Prosječna početna vrijednost hemoglobina prije početka liječenja</i>	120.9 g/l
<i>Prosječna tjedna vrijednost hemoglobina tijekom konkomitantne kemobrahiradioterapije</i>	109.2 g/l
<i>Prosječna tjedna vrijednost hemoglobina tijekom konsolidacijske kemoterapije</i>	98.4 g/l
<i>Prosječna vrijednost hemoglobina tijekom cijelog liječenja</i>	104.5 g/l

3.3.2. Kasne nuspojave

Kasne lokalne nuspojave terapije razvilo je 9 bolesnika (14.5%). Dvije bolesnice razvile su po dvije kasne komplikacije, jedna je razvila tri kasne komplikacije (tablica 9). Jedna bolesnica je razvila kasnu sistemsku ireverzibilnu komplikaciju liječenja, afunkciju desnog bubrega, stupnja težine 4.

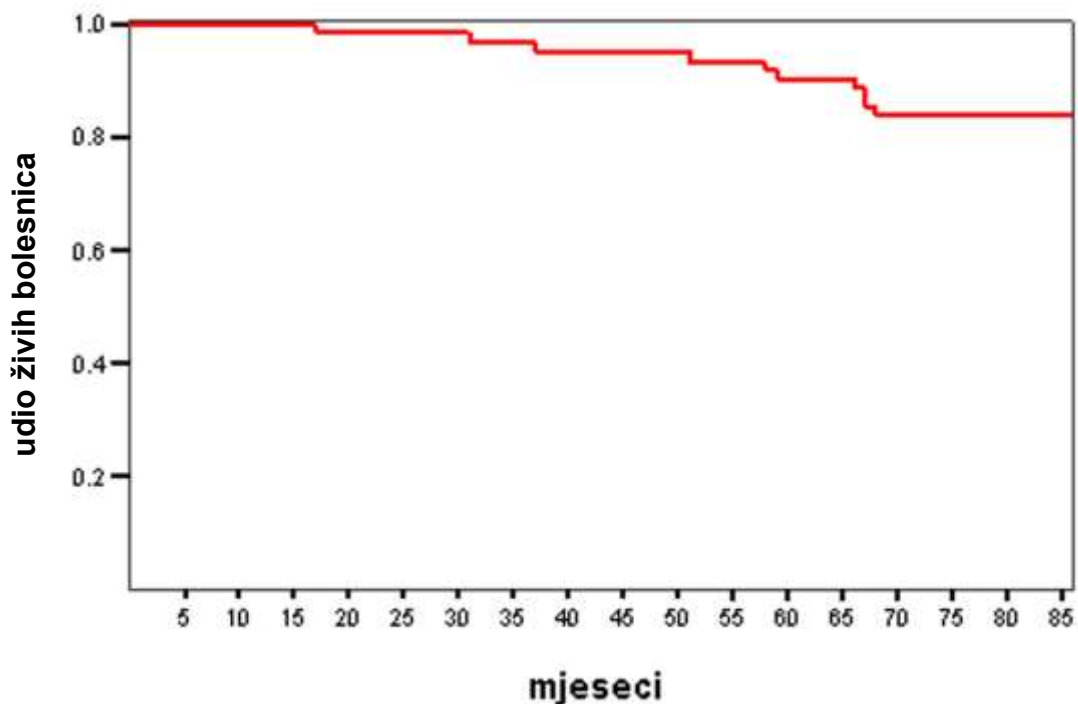
Tablica 9. Kasna lokalna toksičnost

Toksičnost	Broj (%)	Stupanj toksičnosti
Postiradijacijski proktitis	1 (1.6)	2
Postiradijacijski kolitis	2 (3.2)	3, 4
Postiradijacijski cistitis	3 (4.8)	2, 3, 4
Rektovaginalna fistula	2 (3.2)	4, 4
Ureteralna obstrukcija	3 (4.8)	3, 3, 4
Vezikovaginalna fistula	1 (1.6)	4
Subkutana fibroza	1 (1.6)	2

3.4. Analiza preživljenja bolesnica

U listopadu 2006. godine medijan praćenja iznosio je 58 mjeseci (raspon od 23 do 86 mjeseci). Ukupno preživljenje bolesnica je 83.8% (slika 9), a preživljenje bez znakova bolesti je 82.3%.

Slika 9. Krivulja ukupnog preživljenja s medijanom praćenja od 58 mjeseci



Do listopada 2006. umrlo je ukupno 10 bolesnica. Šest bolesnica umrlo je od recidivirajućeg ili metastatskog raka vrata maternice, tri od nepoznatog uzroka, a jedna bolesnica umrla je od novog primarnog raka pluća koji je dijagnosticiran nakon završetka liječenja lokalno uznapređovalog raka vrata maternice. U trenutku smrti nije imala znakova recidiviranja raka vrata maternice. Jedna bolesnica je razvila metastatsku bolest (presadnice u kosti) i liječi se u drugoj ustanovi. Medijan dijagnosticiranja recidiva ili metastatske bolesti je 11.7 mjeseci (10 - 26 mjeseci). Tablica 10 prikazuje obilježja umrlih bolesnica u odnosu na početni stadij bolesti, patohistološki tip raka vrata maternice, stupanj diferencijacije tumora, primijenjeno liječenje, vrijeme dijagnosticiranja progresije bolesti i sijela diseminacije.

Tablica 10. Obilježja umrlih bolesnica

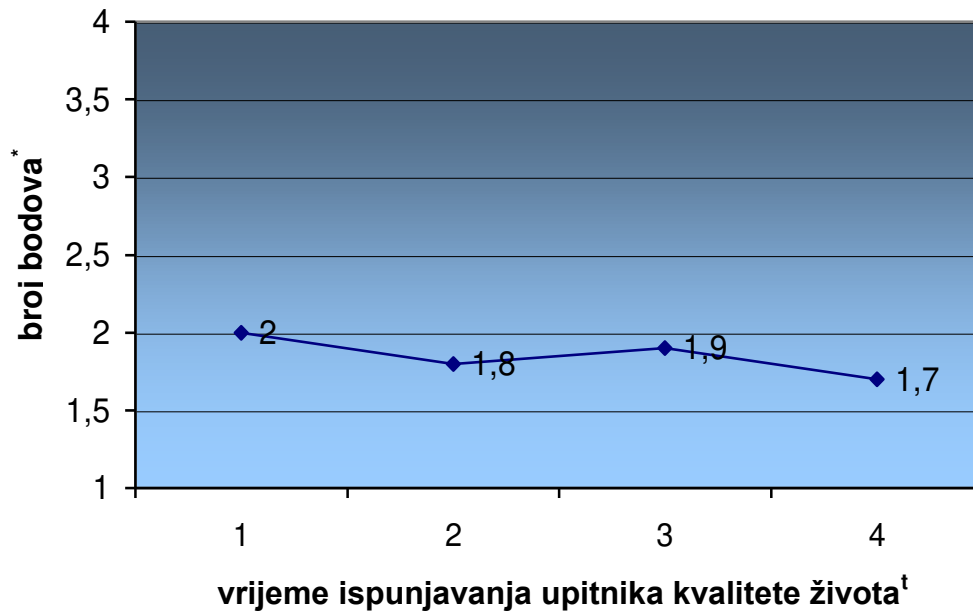
Broj	FIGO stadij bolesti	Stupanj diferencijacije tumora	Patohistološka dijagnoza	Broj ciklusa kemoterapije	Sijela presadnica / uzrok smrti	Vrijeme do progresije bolesti
1	IB2	II	Ca planocellulare	5	Nepoznat uzrok smrti	Nepoznato
2	IB2	II	Ca planocellulare	3	Nepoznat uzrok smrti	Nepoznato
3	IIB	I	Ca planocellulare	6*	Lokalni recidiv	11.5 mjeseci
4	IIB	II	Ca planocellulare	6	Nepoznat uzrok smrti	Nepoznato
5	IIIB	II	Ca planocellulare	4	Paraaortalni limfni čvorovi	12 mjeseci
6	IIB	II	Ca planocellulare	4	Mozak, jetra, pluća, kosti	11 mjeseci
7	IVA	I	Ca planocellulare	6	Retroperitonealni recidiv	26 mjeseci
8	IIB	II	Ca planocellulare	6	Kosti	10 mjeseci
9	IIB	I	Ca planocellulare	4	Paraaortalni limfni čvorovi, pluća, jetra	17 mjeseci
10	IB2	II	Ca planocellulare	3	Novi primarni karcinom pluća	/

*ovoj bolesnici, zbog opsežnosti tumorskog procesa na vratu maternice, nije postavljen intrauterini aplikator kod brahiradioterapije

3.5. Analiza kvalitete života

Upitnik kvalitete života ispunile su prve 44 bolesnice. Zbrajane su bodovne ocjene odgovora na pitanja iz tri kategorije: emocionalno stanje bolesnica, prisustvo i intenzitet lokalnih simptoma bolesti i posljedica liječenja i opće stanje bolesnica, te je izračunat prosječan broj bodova za svaku bolesnicu u svakoj kategoriji. Analizom je utvrđeno da je kvaliteta života bolesnica bila očuvana tijekom liječenja ispitivanim protokolima (slika 10a, 10b i 10c).

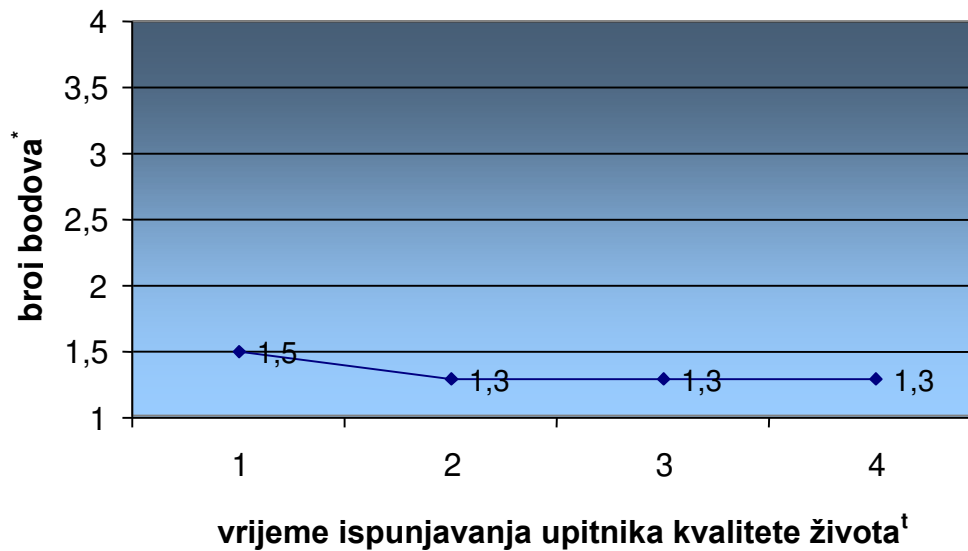
Slika 10a. Prosječni zbroj bodova na upitniku kvalitete života: emocionalno stanje bolesnica



* prosječan broj bodova 1 označava dobro emocionalno stanje, a 4 označava visok stupanj emocionalnog distresa

[†] 1 - prije početka liječenja, 2 - za vrijeme liječenja, 3 - na kraju liječenja, 4 - godinu dana nakon završetka liječenja

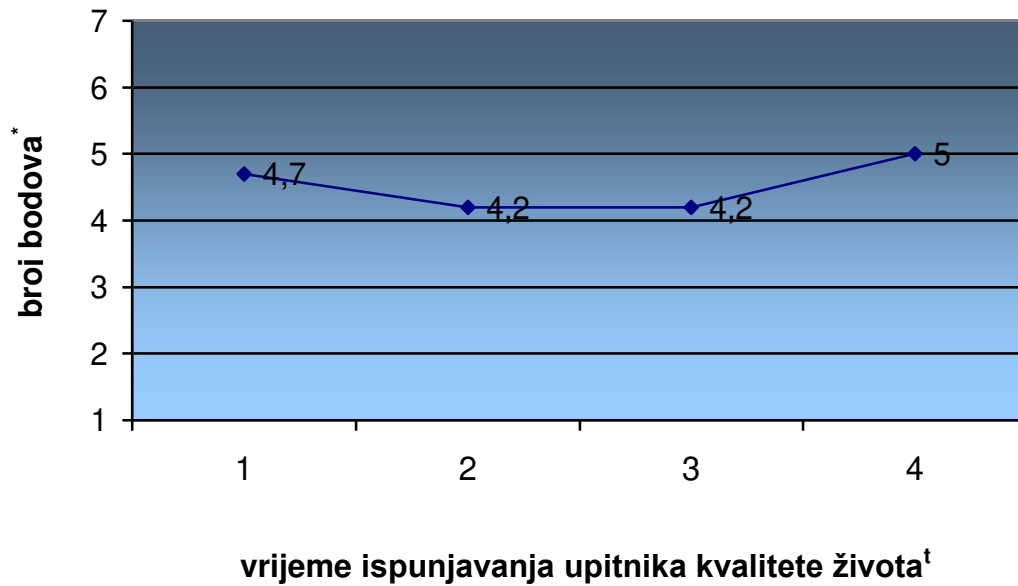
Slika 10b. Prosječni zbroj bodova na upitniku kvalitete života:
ocjena intenziteta lokalnih simptoma bolesti



* prosječan broj bodova 1 označava nisku razinu tegoba zbog lokalnih simptoma bolesti i/ili posljedica liječenja, a 4 označava jaku izraženost lokalnih simptoma bolesti i/ili posljedica liječenja

^t 1 - prije početka liječenja, 2 - za vrijeme liječenja, 3 - na kraju liječenja, 4 - godinu dana nakon završetka liječenja

Slika 10c. Prosječni zbroj bodova na upitniku kvalitete života: opće stanje bolesnica



* prosječan broj bodova 1 označava jako lošu kvalitetu života, a 7 najbolju moguću kvalitetu života, po procjeni ispitanika;

[†] 1 - prije početka liječenja, 2 - za vrijeme liječenja, 3 - na kraju liječenja, 4 - godinu dana nakon završetka liječenja

4. Rasprava

U našem kliničkom istraživanju faze 2, 62 bolesnice s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice, FIGO stadija IB2 do IVA, liječili smo novim kemobrahiradioterapijskim protokolom, temeljenim na kombinaciji dvaju vrlo učinkovitih citostatika u liječenju raka vrata maternice, cisplatina i ifosfamida, ordiniranih tijekom brahiradioterapijskih aplikacija, što je bilo praćeno ordinacijom konsolidacijske kemoterapije istim lijekovima. Pokazali smo da se radi o vrlo uspješnom načinu liječenja koji je kod svih bolesnica doveo do potpunog nestanka tumora te nakon medijana praćenja od 58 mjeseci, ukupno preživljenje iznosi 83.8%, a preživljenje bez znakova bolesti 82.3%. U usporedbi s do sada objavljenim rezultatima, kod uključenja bolesnica sa sličnim stadijima bolesti i nakon slične dužine praćenja, naši rezultati su za oko 20% bolji (50-52).

Iako su se posljednjih nekoliko godina dogodile važne promjene u terapijskom pristupu ovim bolesnicama, prije svega etabliranjem konkomitantne kemoradioterapije kao «zlatnog standarda» liječenja, još uvijek, s obzirom na veličinu javnozdravstvenog problema, postoji potreba poboljšanja postojećih terapijskih protokola u cilju povećanja izlječivosti od ove bolesti.

Bolesnice oboljele od lokalno uznapredovalog raka vrata maternice FIGO stadija IB2 do IVA, koje se liječe standardnim radioterapijskim protokolima (doza zračenja na točku A od 80 do 85 Gy postignuta kombinacijom eksterne radioterapije i brahiradioterapije), usprkos dobrom odgovoru na terapiju, u oko 50% slučajeva s vremenom dobiju progresiju

bolesti, lokalni recidiv i/ili udaljenu diseminaciju te u konačnici umru od proširene bolesti (2). Ova činjenica dovela je do pokušaja implementacije novih tehnika liječenja u cilju povećanja ukupnog preživljenja ovih bolesnika i to smanjenjem učestalosti lokalnog recidiviranja, ali i metastatskog širenja.

Naš protokol liječenja sastojao se od tri osnovna dijela: eksterne radioterapije, konkomitantne kemobrahiradioterapije i konsolidacijske kemoterapije. I dok je eksterna radioterapija primijenjena na standardan način, kemoterapija je aplicirana isključivo tijekom brahiradioterapije, što je bitna novina u liječenju. Naime, u svim dosadašnjim istraživanjima liječenja lokalno uznapređovalog raka vrata maternice kemoterapija je primjenjivana isključivo tijekom eksterne radioterapije pa je i današnji standard liječenja tzv. protokol po Roseu prema kojem se cisplatin aplicira konkomitantno s eksternom radioterapijom u tjednim intervalima (47,48,50-52). Osobitost našeg kemoterapijskog protokola je i izbor kombinacije cisplatina i ifosfamida, u konkomitantnoj i konsolidacijskoj kemoterapiji. Različiti autori su istraživali različite kemoterapijske protokole u konkomitantnoj aplikaciji. U svojim istraživanjima Whitney i Rose su kemoradioterapiju temeljenu na cisplatinu uspoređivali s radioterapijom u kombinaciji s hidroksiurejom koja se u svim usporedbama pokazala slabijom (ukupno preživljenje kod Whitneya 50.8% za CF vs 39.8% za H, $p = 0.018$; Rose 64% za C vs 39 % za H, 66% za CHF vs 39% za H, $p = 0.002$) (50,52). Nedavno je završeno istraživanje učinkovitosti konkomitantne kemoradioterapije s cisplatinom u usporedbi s konkomitantnom kemoradioterapijom s 5-fluorouracilom, kojim se nastojao dodatno provjeriti stav o cisplatinu kao, dosad, najidealnijem konkomitantnom citostatiku u liječenju raka vrata maternice (105). Ipak, kada su prve analize pokazale da

grana s 5-fluorouracilom neće polučiti bolje rezultate, istraživanje je prekinuto. Naročito su zanimljivi rezultati istraživanja Wonga i Lorvidhaye koji su konkomitantno aplicirali necisplatinske kemoterapeutike, pokazali pozitivan terapijski učinak, čime su ne samo potaknuli pitanje idealnog konkomitantno apliciranog citostatika ili kombinacije citostatika već i ukazali na važnost same kemoterapije u liječenju lokalno uznapređovalog raka vrata maternice (106,107). Wong i suradnici su u svoje randomizirano kliničko istraživanje uključili ukupno 220 bolesnica, kliničkih stadija bolesti I, II i III, koje su podijeljene u dvije grupe: jednu grupu bolesnica liječili su standardnom radioterapijom, a drugu konkomitantnom kemoradioterapijom s epirubicinom (106). Epirubicin u dozi od 60 mg/m^2 apliciran je 1. dan s radioterapijom, te nakon završetka eksterne radioterapije u 5 dodatnih konsolidacijskih ciklusa, u dozi od 90 mg/m^2 u intervalima od četiri tjedna. Nakon medijana praćenja od 77 mjeseci, ukupno preživljenje i preživljenje bez znakova bolesti bilo je statistički značajno duže kod bolesnica liječenih konkomitantnom kemoradioterapijom (80% vs 68%, $p=0.04$; 79% vs 67%, $p=0.024$). Osim ovih rezultata, bolesnice liječene kemoradioterapijom razvile su i statistički značajno manje udaljenih presadnica ($p=0.012$). Kongruentni s ovim podacima su rezultati istraživanja Lorvidhaye i suradnika koji su pokazali da i kemoradijacija s mitomycinom C i 5-fluorouracilom statistički značajno produžuje ukupno preživljenje i preživljenje bez znakova bolesti u usporedbi sa samom radioterapijom ($P=0.0001$) (107). Usprkos dosta visokim stadijima bolesti uključenih bolesnica (FIGO stadiji IIB do IVA) ukupno preživljenje na pet godina bilo je razmjerno visoko (82.7% u grani studije s konkomitantnom aplikacijom kemoterapije).

U našem istraživanju po prvi put se ispitivala učinkovitost i toksičnost kombinacije cisplatina i ifosfamida u konkomitantnoj kemoiradijaciji raka vrata maternice (99,100). Opravdanost izbora ove kombinacije citostatika počiva na čitavom nizu rezultata predkliničkih i kliničkih istraživanja.

Cisplatin je do sada najaktivniji citostatik u liječenju raka vrata maternice (55,108). Osim direktnog citotoksičnog učinka pokazano je da cisplatin pojačava citotoksične učinke radioterapije u nizu tumora, i to u in vitro i in vivo studijama (109). Studije radiosenzitizacije cisplatinom većine linija stanica raka vrata maternice ipak nisu pokazale očekivanu sinergiju te se zaključuje da je glavni mehanizam opažene povećane djelotvornosti združene terapije cisplatinom i radioterapijom smanjenje tumorske mase i povećana oksigenacija tumorskih stanica kao posljedica direktne citotoksičnosti cisplatina (90). Ipak, poboljšani klinički odgovor konkomitantne aplikacije cisplatina sa zračenjem, nasuprot neoadjuvantne aplikacije cisplatina sa zračenjem u slijedu, ipak sugerira da dolazi do radiosenzitizacije. Iako precizni načini ovih interakcija nisu u potpunosti razjašnjeni, postoji nekoliko objašnjenja za ovaj opaženi učinak: pojačavanje zračenjem induciranih subletalnih oštećenja molekule DNK, inhibicija popravka zračenjem induciranih oštećenja DNK i senzitivizacija hipoksičnih stanica (91). Studije na životinjama pokazale su da je za efekt radiosenzitizacije ključno vrijeme aplikacije cisplatina u odnosu na ordinaciju radioterapije (110). Ni neoadjuvantna niti adjuvantna ordinacija cisplatina (s čak samo 6 sati kasnijom aplikacijom cisplatina nakon radioterapije) nije rezultirala boljim odgovorom na terapiju. Pokazalo se da je učinak liječenja bolji što je češća ordinacija cisplatina konkomitantno s radioterapijom (dnevna vs tjedna vs trotjedna). Drugi važan

zaključak ovih studija jest da učinak pozitivnih interakcija cisplatina i radioterapije raste s povećanjem doze cisplatina (110).

Ifosfamid je izabran kao partner cisplatinu iz više razloga. Prvi je da je kombinacija cisplatina i ifosfamida do danas jedan od najistraživanijih kemoterapijskih protokola u prvolinijskom liječenju raka vrata maternice, sa zabilježenom razinom odgovora od 50 do 62% (68,69). Nadalje, ista kombinacija lijekova primijenjena neoadjuvantno pokazuje još veće stope odgovora, u rasponu od 80% do 85% (66,67). Dakle, nedvojbeno je da je kombinacija ifosfamida i cisplatina ponajbolji kemoterapijski protokol u liječenju metastatskih ili lokalno uznapredovalih tumora vrata maternice (111). Drugi specifičan razlog izbora ifosfamida je njegovo dokazano sinergijsko djelovanje s brahiradioterapijom niske brzine doze (5 cGy/min) (91). Tonkin i suradnici su pokazali da ifosfamid značajno pojačava zračenjem induciranu staničnu smrt. Takav radiosenzitizirajući učinak nije opažen kada se ifosfamid aplicira tijekom frakcionirane eksterne radioterapije ili brahiradioterapije visoke brzine doze (91).

Ova preklinička opažanja bila su temelj planiranja ustroja našeg istraživanja. Testirali smo hipotezu da se lokalna kontrola bolesti može poboljšati bez povećanja incidencije rane i kasne radijacijske toksičnosti, kombiniranjem brahiradioterapije niske brzine doze s kemoterapijom cisplatinom i ifosfamidom. Doza zračenja ordinirana brahiradioterapijom činila je 60% ukupno aplicirane doze zračenja, čime se nastojala izbjeći radijacijska toksičnost na zdjelična tkiva. Kemoterapija je, tijekom trajanja eksterne radioterapije, ordinirana isključivo tijekom dviju brahiradioterapijskih aplikacija u trotjednom intervalu iz dva razloga. Prvi je naše očekivanje da će sinergijski

učinci kemoterapije s radioterapijom tada biti najveći jer se kemoterapija u tom slučaju aplicira s 15 puta većom dozom zračenja nego u standardnim protokolima liječenja raka vrata maternice (30 Gy ordiniranih brahiradioterapijom vs 2 Gy eksternom radioterapijom dnevno). Drugi razlog je iskorištavanje specifičnog sinergijskog djelovanja koje ifosfamid iskazuje s brahiradioterapijom niske brzine doze.

Uobičajene doze cisplatina u kombinacijskim kemoterapijama ordiniranim u trojtjednim ili četverotjednim intervalima su od 40 do 120 mg/m² (21). Niz kliničkih ispitivanja učinkovitosti cisplatina u liječenju raka vrata maternice pokazao je da je cisplatin učinkovit u liječenju pločastog raka vrata maternice već u dozi od 50 mg/m² svaka tri tjedna (112,113). Povećavanje doze cisplatina na 100 mg/m² donosi i malo povećanje odgovora na terapiju, ali bez povećanja preživljenja (112,113). Infuzija cisplatina duža od 24 sata ne utječe na razinu odgovora na terapiju, ali izaziva manje mučnine i povraćanja (114). Morris i suradnici su u svom randomiziranom kliničkom istraživanju konkomitantne kemoiradijacije raka vrata maternice aplicirali cisplatin u dozi od 75mg/m² u kombinaciji s 5-fluorouracilom u trojtjednim razmacima, a Peters i suradnici su se odlučili za dozu cisplatina od 70 mg/m² u kombinaciji s 5-fluorouracilom, također u trojtjednim razmacima (51,48). Oba protokola su bila dobro podnošljiva. U našem istraživanju odlučili smo se za dozu cisplatina od 75 mg/m², a zbog činjenice da je to najčešće korištena doza cisplatina u različitim kemoterapijskim protokolima te činjenice da se cisplatin planirao ordinirati uz relativno visoku dozu brahiradioterapije.

Iako se ifosfamid sada koristi već više od dvadeset godina, postoji velika heterogenost u načinima njegove aplikacije, od jednodnevnih do

osmodnevnih protokola, infuzija trajanja sat ili dva, do kontinuiranih infuzija od 24, 72 ili 96 sati (96).

Zbog svoje neurotoksičnosti izbjegava se aplikacija tijekom jednog dana te se preferira frakcionirana aplikacija tijekom 3 do 5 dana (96). U primarnim protokolima liječenja raka vrata maternice kombinacijskom kemoterapijom cisplatinom i ifosfamidom korišteni su različiti protokoli aplikacije: od ifosfamida u dozi od 2.5 g/m^2 na dan s cisplatinom u dozi od 20 mg/m^2 na dan tijekom 5 dana, svaka 4 tjedna, ifosfamida u dozi od 5 g/m^2 s karboplatinom u dozi od 300 mg/m^2 jedan dan i ifosfamida u dozi od 5 g/m^2 s cisplatinom u dozi od 50 mg/m^2 jedan dan (68,69,115). Sva tri istraživanja pokazala su visoku učinkovitost ove kombinacije citostatika u liječenju uznapredovalog raka vrata maternice. Na osnovu ovih protokola mi smo se odlučili za dozu ifosfamida od 2 g/m^2 ordiniranog u kontinuiranoj 24–satnoj infuziji s cisplatinom u dozi od 75 mg/m^2 tijekom brahiradioterapije niske brzine doze, da bi kontinuirano izložili tumor citostatiku tijekom zračenja s kojim on pokazuje izrazitu sinergiju. U konsolidacijskom dijelu liječenja, zbog logističkih razloga, odlučili smo se za trodnevni protokol aplikacije ifosfamida (72,116).

Važna specifičnost našeg istraživanja upravo je inkorporacija konsolidacijske kemoterapije u kemoradioterapijski protokol liječenja uznapredovalog raka vrata maternice. Cilj konsolidacijske kemoterapije je učvršćenje rezultata prethodno provedene kemoradioterapije na način da se njom ubiju zaostala gnijezda tumorskih stanica, lokalno i sistemski. Teorijska pozadina ovog pristupa leži u poznatim činjenicama da je uspjeh citostatske terapije moguće ostvariti samo kad je tumor dovoljno malen, odnosno prema Gompertizianovom modelu tumorskog rasta, onda kada tumor raste

eksponencijalno (117). Naime, citostatici ubijaju stanice koje se dijele te kemosenzitivnost tumora u velikoj mjeri ovisi o krivulji tumorskog rasta u trenutku kada ordiniramo kemoterapiju (117). Prema Goldie-Coldman hipotezi, rezistencija tumora na citostatike proporcionalna je broju tumorskih stanica i genetskoj nestabilnosti tumora te počinje već kod prisustva 10^3 do 10^6 tumorskih stanica (118). Poseban, klinički iskustven problem je fenomen repopulacije stanica nakon radioterapijskog ili kemoterapijskog liječenja, kada dijeljenjem preživjelih klonogenih tumorskih stanica, usprkos ordiniranoj citotoksičnoj terapiji, može doći i do rasta tumora ukoliko dijeljenje preživjelih stanica premaši frakciju ubijenih stanica (119).

U već ranije navedenom randomiziranom kliničkom istraživanju, Wong i suradnici su uspoređivali kemoradioterapiju temeljenu na epirubicinu praćenu konsolidacijskom kemoterapijom epirubicinom u 5 ciklusa sa samom radioterapijom (106). Grana istraživanja s konkomitantnom kemoradioterapijom i adjuvantnim epirubicinom imala je statistički značajno bolje preživljenje, ali ostalo je nejasno je li ono rezultat same kemoradijacije, adjuvantne kemoterapije ili pak njihovog združenog utjecaja. I u istraživanju Lorvidhaye i suradnika ispitivana je učinkovitost aplikacije adjuvantne kemoterapije u liječenju lokalno uznapredovalog raka vrata maternice (107). Oralni 5-fluorouracil u dozi od 300 mg na dan ordiniran je u 3 ciklusa, nakon završetka liječenja radioterapijom, odnosno nakon konkomitantne kemoradioterapije mitomycinom C i oralnim 5-fluorouracilom. Nije se pokazala razlika u preživljenju uspoređujući liječenje samom radioterapijom s radioterapijom i adjuvantnom kemoterapijom, kao ni između konkomitantne kemoradioterapije sa ili bez adjuvantne kemoterapije (107). Sami autori su

postavili pitanje opravdanosti kemoterapije oralnim 5-fluorouracilom radi nesigurne stope njegove apsorpcije. Nasuprot ovome, istraživanje Petersa i suradnika je jasno pokazalo da su pacijentice s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice liječene konkomitantnom kemoradioterapijom i u slijedu s još jedan ili dva ciklusa konsolidacijske kemoterapije imale statistički značajno bolje preživljenje od pacijentica koje su liječene samo konkomitantnom kemoradioterapijom i koje su primile samo jedan ili dva ciklusa kemoterapije ukupno ($p=0.03$) (48). Ovi rezultati sugeriraju da je sama konsolidacijska kemoterapija imala neovisan učinak od radioterapije.

Rezultati ovih istraživanja, kao i prije navedeni rezultati osjetljivosti raka vrata maternice na primarnu kemoterapiju cisplatinom i ifosfamidom, potvrdili su ispravnost odluke o ordinaciji kombinacijske kemoterapije kroz 4 konsolidacijska ciklusa. Ovo je prvo istraživanje s navedenom citostatskom kombinacijom u konsolidacijskom/adjuvantnom liječenju raka vrata maternice.

U našem istraživanju cjelokupna radioterapija (uključujući eksternu radioterapiju i brahiradioterapiju) prosječno je trajala 44.6 dana (u rasponu od 35 do 78 dana) i sve su bolesnice dobile punu planiranu ukupnu dozu zračenja na točku A od 85 Gy. Naime, ukupno trajanje terapije je već poznati prognostički faktor u radioterapijskom liječenju raka vrata maternice, pri čemu su trajanje radioterapije i kontrola bolesti u obrnuto proporcionalnom odnosu (120,121). Fyles i suradnici su prvi pokazali, na uzorku od 830 bolesnica oboljelih od raka vrata maternice liječenih radioterapijom, da se sa svakim danom produženja liječenja iznad 30 dana gubi 1% na kontroli tumora (120). Zato se danas kao optimalni radioterapijski protokol uzima ordinacija zračenja od 85 Gy na točku A u što je moguće kraćem vremenu (83).

Iako je u našoj studijskoj populaciji bilo samo 6.4% bolesnica s adeno/adenoskvamoznim rakom vrata maternice, mislimo da odlični rezultati ovog protokola opravdavaju ovakvo liječenje bolesnica s rjeđim patohistološkim tipovima raka vrata maternice. S obzirom na objavljena izvješća o većoj učestalosti lokalnog recidiviranja kod bolesnica s adeno- i adenoskvamoznim tumorima vrata maternice u usporedbi s bolesnicama oboljelim od raka vrata maternice pločastih stanica, kao i većoj incidenciji udaljenog metastaziranja adenokarcinoma vrata maternice, zaključujemo da je ovoj grupi bolesnica indiciran agresivni terapijski protokol, koji se može ostvariti odgovarajućom kombinacijom radioterapije i kemoterapije (122,123). Iako vrlo obećavajući, rezultati našeg kemoradioterapijskog protokola ograničeni su malim brojem ispitanica te, posebno, malim brojem uključenih bolesnica s ovim patohistološkim tipovima tumora. Nužno je provesti opsežnije istraživanje kojim bi se dodatno ispitala i djelotvornost samog protokola, kao i proširilo naše znanje o optimalnom liječenju ovih rjeđih subentiteta raka vrata maternice.

Uključujući kriteriji našeg istraživanja obuhvaćali su bolesnice s rakom vrata maternice FIGO stadija IB2 do IVA. Iako se tumori vrata maternice ograničeni na vrat maternice (stadij I) mogu liječiti i kirurški, ipak je već duže vrijeme poznato da je veličina tumora, i kad je ograničen na vrat maternice, važan prognostički čimbenik (31,124,125). Finan i suradnici su pokazali da su pacijentice s rakom vrata maternice FIGO stadija IB2 liječene radikalnom histerektomijom imale značajno slabije preživljenje od pacijentica s rakom vrata maternice stadija IB1, iako su u većem broju slučajeva primale i adjuvantnu radioterapiju (126). Keys i suradnici su u svom randomiziranom

kliničkom istraživanju uspoređivali učinkovitost liječenja radioterapijom u odnosu na konkomitantnu kemoradioterapiju temeljenu na cisplatinu, s ordinacijom adjuvantne histerektomije u obje grane istraživanja, kod bolesnica s rakom vrata maternice FIGO stadija IB2 (47). Bolesnice liječene kemoiradijacijom imale su statistički značajno duže preživljenje bez znakova bolesti (79% vs 63%, $p < 0.001$) i ukupno preživljenje (83% vs 74%, $p = 0.008$) nakon medijana praćenja od 36 mjeseci, a patohistološka analiza tkiva nakon histerektomije pokazala je statistički značajno manje preostalog tumorskog tkiva kod bolesnica prethodno liječenih kemoiradijacijom. Konzistentno s rezultatima ovih istraživanja, i mi smo odlučili naše bolesnice s rakom vrata maternice FIGO stadija IB2 liječiti agresivnim kemoradioterapijskim protokolom.

Najznačajnija akutna toksičnost našeg protokola liječenja bila je hematološka toksičnost. Grogan i suradnici su pokazali negativan učinak smanjivanja vrijednosti hemoglobina tijekom radioterapije na ukupno preživljenje i stupanj lokalne kontrole bolesti (36). U našem istraživanju nastojali smo aktivno liječiti anemiju, transfuzijama deplazmatiziranih eritrocita. Iako je ukupno 40 bolesnica (66%) barem jednom primilo transfuziju deplazmatiziranih eritrocita, nismo uspjeli postići prosječnu vrijednost hemoglobina u krvi iznad 110 g/l tijekom trajanja terapije. Usprkos tome, odlični rezultati ispitivanog protokola liječenja sugeriraju da je učinkovitost liječenja nadmašila mogući negativni utjecaj padajućih vrijednosti hemoglobina tijekom liječenja.

Nakon medijana praćenja, kasne lokalne nuspojave liječenja razvilo je 9 bolesnica (14.5%), s ukupno 13 komplikacija. Primijećena učestalost razvoja

kasnih nuspojava terapije odgovara dosad objavljenim rezultatima kasne toksičnosti radioterapijskog i kemoradioterapijskog liječenja raka vrata maternice stadija IB2 do IVA (2). Zbog poznate činjenice da rizik razvoja rektalnih komplikacija radijacijske terapije pada nakon prve dvije godine praćenja na 0.6% godišnje, a rizik razvoja ozbiljnijih komplikacija sa strane urinarnog trakta za preživjele se nastavlja stopom od 0.3% godišnje, s procijenjenim 20-godišnjim rizikom razvoja većih komplikacija od 14.4 %, potreban je trajni nadzor ovih bolesnica radi točnog utvrđivanja incidencije navedenih nuspojava (127).

Klinički, radiološki i patohistološki procijenjena razina odgovora od 100%, u liječenju lokalno uznapredovalog raka vrata maternice, postignuta kombinacijom kemoradioterapije temeljene na cisplatinu i ifosfamidu i konsolidacijske kemoterapije istom kombinacijom citostatika, predstavlja dosad najveću objavljenju razinu odgovora na terapiju u ovoj indikaciji. Iako se radi o istraživanju faze 2, bez kontrolne skupine, s uključene 62 bolesnice različitih histoloških subentiteta raka vrata maternice, što je relativno malo, ipak ono predstavlja obećavajući koncept liječenja ovih bolesnica. Tome u prilog idu i rezultati ukupnog preživljenja, nakon danas respektabilnog medijana praćenja od 58 mjeseci, koje iznosi 83.2% i 82.3% za preživljenje bez znakova bolesti.

5. Zaključak

1. Kompletan klinički, radiološki i patohistološki odgovor postignut je kod svih bolesnica s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice FIGO stadija IB2 do IVA liječenih konkomitantnom kemobrahiradioterapijom cisplatinom i ifosfamidom praćenom konsolidacijskom kemoterapijom.
2. Nakon medijana praćenja od 58 mjeseci ukupno preživljenje iznosi 83.8%, a preživljenje bez znakova bolesti 82.3%. U usporedbi s do sada objavljenim rezultatima, kod uključenja bolesnica sa sličnim stadijima bolesti i nakon slične dužine praćenja, naši rezultati su za oko 20% bolji.
3. Akutna i kasna toksičnost liječenja bila je prihvatljiva, a kvaliteta života tijekom i nakon završetka liječenja očuvana.
4. Konkomitantna kemobrahiradioterapija cisplatinom i ifosfamidom praćena konsolidacijskom kemoterapijom istom kombinacijom lijekova pokazala se kao učinkovit i siguran način liječenja bolesnica s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice.
5. Pravu vrijednost navedenog protokola vrijedilo bi ispitati u kliničkom istraživanju faze III, s većim brojem uključenih bolesnica te usporedbom sa standardnom kemoradioterapijom temeljenom na cisplatinu.

6. Sažetak

U ovom radu prikazali smo rezultate liječenja šezdeset i dvije bolesnice s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice FIGO stadija IB2 do IVA novim kemoradioterapijskim protokolom - konkomitantnom kemobrahiradioterapijom ifosfamidom i cisplatinom praćenom ordinacijom konsolidacijske kemoterapije istom kombinacijom citostatika.

Većini bolesnica dijagnosticiran je uznapredovali karcinom pločastih stanica, a manjem broju adenoskvamozni, odnosno adenokarcinom vrata maternice.

Svim uključenim bolesnicama ordinirana je puna doza eksterne radioterapije s dvije brahiradioterapijske aplikacije niske brzine doze konkomitantno s kemoterapijom cisplatinom i ifosfamidom, a polovica bolesnica je primila svih planiranih šest ciklusa kemoterapije.

Kompletan odgovor na terapiju postignut je kod svih bolesnica, uz prihvatljivu akutnu i kasnu toksičnost liječenja te očuvanu kvalitetu života tijekom i nakon završetka liječenja.

Nakon razdoblja praćenja od pet godina ukupno preživljenje iznosi 83.8%, što je za oko 20% bolji rezultat od rezultata drugih dosad objavljenih istraživanja.

Konkomitantna kemobrahiradioterapija ifosfamidom i cisplatinom praćena konsolidacijskom kemoterapijom istom kombinacijom lijekova pokazala se kao učinkovit i siguran način liječenja bolesnica s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice.

Pravu vrijednost navedenog protokola vrijedilo bi ispitati u kliničkom istraživanju faze III, s većim brojem uključenih bolesnica te usporedbom sa standardnom kemoradioterapijom temeljenom na cisplatinu.

6. Summary

Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of uterine cervix

Herein, we presented results of the treatment of sixty-two female patients diagnosed with locally advanced carcinoma of the uterine cervix, FIGO stages IB2 to IVA with our investigatory protocol-chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy with the same drugs.

Most of these patients were diagnosed with planocellular and less with adenosquamous or adenocarcinoma of the uterine cervix.

All the patients received the full course of external radiotherapy with two low-dose brachyradiotherapy applications concomitantly with chemotherapy consisted of ifosfamide and cisplatin. Half of the patients received all six courses of combination chemotherapy.

Complete response to therapy was achieved in all the patients, with expected rate of acute and late side effects of therapy. Quality of life was preserved during and after the treatment.

After the follow up period of five years, the overall survival is 83.8%, which is approximately 20% better result in comparison to the results of similar researches published so far.

Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy is efficacious and safe way of treatment of patients with locally advanced cervical cancer.

The true value of this investigatory protocol should be confirmed in larger phase III clinical trial in comparison with standard chemoradiotherapy with cisplatin.

8. Literatura

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- 2 Perez CA and Kavanagh BD. Uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich R, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2004.p.1800-1915.
- 3 Hrvatski zavod za javno zdravstvo [homepage on the Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo;c 2001-2007 [updated 2007 March 03; cited 2007 March 05]. Incidencija raka u Hrvatskoj 2004, bilten br. 29. Available from URL: <http://www.hzjz.hr/rak/bilten2004/tablicaB30-2004.pdf>.
- 4 Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1093-1101.
- 5 Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomes JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-1092.
- 6 Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958-964.
- 7 Brisson J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Leclerc J, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and

- high-grade lesions. *Am J Epidemiol* 1994;140:700-710.
- 8 Tjalma WA, Van Waes TR, Van den Eeden LE, Bogers JJ. Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:469-483.
- 9 Tjalma WAA. Cervical cancer and prevention by vaccination: results from recent trials. *Annals of Oncology* 2006;17(Suppl 10):x217-x223.
- 10 Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, deSanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-285.
- 11 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-1651.
- 12 Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus –16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.
- 13 Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-1765.
- 14 Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus type 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-1255.

- 15 Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al.
Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16, and 18)
L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind
controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-278.
- 16 Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology and Genetics of Tumours of
the Breast and Female Genital Organs (WHO Classification of Tumours).
Lyon: IARC Press;2003.p.260.
- 17 Tjalma WA, Arbyn M, Paavonen J, van Waes TR, Bogers JJ. Prophylactic
human papillomavirus vaccines: the beginning of the end of cervical
cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:751-761.
- 18 Saigo PE, Cain JM, Kim WS, Gaynor JJ, Johnson K, Lewis JL Jr.
Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*
1986;57:1584-1593.
- 19 Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez
RD, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB
carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol
Oncol* 1996;63:304-311.
- 20 Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Osnove patologije, prema petom
američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga;1994.p.611-615.
- 21 Memarzadeh S, Farias-Eisner RP, Berek JS. Gynecologic Cancers. In:
Casciato DA. *Manual of Clinical Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott
Williams and Wilkins; 2004.p.257-262.
- 22 Grimard L, Genest P, Girard A, Gerig L, Prefontaine M, Drouin P, et al.
Prognostic significance of endometrial extension in carcinoma of the cervix.
Gynecol Oncol 1988;31:301-309.

- 23 Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer:an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996;62:19-24.
- 24 Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol* 1995;56:3-7.
- 25 Saslow D, Runowicz CD, Soloman D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American cancer society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-362.
- 26 Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001;19:3745-3749.
- 27 Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:209-262.
- 28 Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RV, Kennedy BJ, Murphy GP, et al., eds. *AJCC cancer staging manual*, 5th ed. Lippincott-Raven, 1997:174.
- 29 Inoue T. Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension, and cell types: a study of 628 cases with stage IB, IIA and IIB cervical cancer. *Cancer* 1984;54:3035-3042.
- 30 Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive

- cervical cancer treated with radical hysterectomy and systemic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1144-1151.
- 31 Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989;35:314-320.
- 32 Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, Reid GC, Schray MF, Podratz KC, et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;35:130-135.
- 33 Mitani Y, Yukinari S, Jimi S, Iwasaki H. Carcinomatous infiltration into the uterine body in carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1964;89:984-989.
- 34 Perez CA, Camel HM, Askin F, Breaux S. Endometrial extension of carcinoma of the uterine cervix: a prognostic factor that may modify staging. *Cancer* 1981;48:170-180.
- 35 Kleine W, Rau K, Schwoeorer D, Pfeiderer A. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: a comparative study. *Gynecol Oncol* 1989;35:145-149.
- 36 Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FLW, Pearcey RG, Joseph PK, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528-1536.
- 37 Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, Sobel E, Scott Rose G, Thomas G, et al. Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma

- patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;94:495-501.
- 38 Bjerre B, Eliasson G, Linell F, Soderberg H, Sjoberg NO. Conization as only treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:143-152.
- 39 Bryson SCP, Lenehan P, Lickrish GM. The treatment of grade 3 cervical intraepithelial neoplasia with cryotherapy: an 11-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:201-206.
- 40 Schantz A, Thormann L. Cryosurgery for dysplasia of the uterine ectocervix. A randomized study of the efficacy of the single- and double-freeze technique. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:417-420.
- 41 Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998;92:737-744.
- 42 Creasman WT, Rutledge FN. Carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1972;3:373-380.
- 43 Ruch RM, Pitcock JA, Ruch WAJ. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:87-92.
- 44 Morris M, Mitchell MF, Silva EG, Copeland LJ, Gershenson DM. Cervical conization as definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993;51:193-196.
- 45 Seski JC, Abell MR, Morley GW. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: definition, histologic analysis, late results of treatment. *Obstet Gynecol* 1977;50:410-414.

- 46 Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomized study of radical surgery vs. radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-540.
- 47 Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-1161.
- 48 Peters WA 3rd, Liu PJ, Barret RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613.
- 49 Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183.
- 50 Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-1348.
- 51 Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*

- 1999;340:1137-1143.
- 52 Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-1153.
- 53 Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, Black B, Pringle JF, Rawlings G. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:193-198.
- 54 Averette HE, Lichtinger M, Sevin BU, Girtanner RE. Pelvic exenteration: A 15-year experience in general metropolitan hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:179-184.
- 55 Green JA, Lainakis G. Cytotoxic chemotherapy for advanced or recurrent cervical cancer. *Annals of Oncology* 2006;17(Suppl 10):x230-x232.
- 56 Williamson J, Brenner DJ. Physics and Biology of Brachytherapy. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich R, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2004.p.472-537.
- 57 Teshima T, Inoue T, Ikeda H, Miyata Y, Nishiyama K, Inoue T, et al. High dose rate and low dose rate intracavitary therapy for the carcinoma of the uterine cervix. Final results of Osaka University Hospital. *Cancer* 1993;72:2409-2414.
- 58 Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M, et al. High-dose rate versus low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer* 2002;94:117-124.
- 59 Lertsanguansinschai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, Khorprasert C, Rojpornpradit P, Chottetanaprasith T, et al. Phase III randomized trial

- comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1424-1431.
- 60 Withers HR. Biological basis for altered fractionation schemes. *Cancer* 1985;55:2086-2095.
- 61 Green JA, De Barros Lopes A. Optimizing treatment for cervical cancer. The value of chemoradiation. *Am J Cancer* 2004;3:215-227.
- 62 Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical–cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer: a systematic review and meta analysis of individual patient data from 21 randomized controlled trials. *Eur J Cancer* 2003;39:2470-2486.
- 63 Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Gynecologic Cancers. In. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2005:p.1295-1340.
- 64 Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, Llerena E, Ende K, Freedman RS, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997;15:625-631.
- 65 Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, Downey G, Greenber H, Dakhill SR, et al. Activity of paclitaxrel in advanced or reccurent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynaecologic Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 1996;2:1285-1288.
- 66 Lara PC, Gracia-Puche JL, Pedraza V. Cisplatin-ifosfamide as neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB cervical uterine squamous-cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26:36-38.
- 67 Kuehnle H, Meerpohl HG, Eiermann W, Achterrath W. Neoadjuvant therapy

- for cervical cancer. *Semin Oncol* 1992;19:94-98.
- 68 Cervelino JC, Araujo CE, Sanchez O, Miles A, Nishihama A. Cisplatin and ifosfamide in patients with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Oncol* 1995;34:257-259.
- 69 Kühnle H, Meerpohl HG, Eiermann W, Roben S, Lenaz L, Acterrath W. Phase II study of carboplatin/ifosfamide in untreated advanced cervical cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26:33-35.
- 70 Buxton EJ, Meanwell CA, Hilton C, Mould JJ, Spooner D, Chetiyawardama A, et al. Combination bleomycin, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy in cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:359-361.
- 71 Kumar L, Bhargava V. Chemotherapy in recurrent and advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991;40:107-111.
- 72 Tay SK, Lai FM, Soh LT, Ho TH, Ang PT, Au E. Combined chemotherapy using cisplatin, ifosfamide and bleomycin (PIB) in the treatment of advanced and recurrent cervical carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993;32:263-266.
- 73 Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow up. *N Engl J Med* 1995;332:901-906.
- 74 de Gramont A, Bosset J-F, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-815.

- 75 Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after a concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358(9284):781-786.
- 76 Recht A, Harris JR, Come SE. Sequencing of irradiation and chemotherapy for early-stage breast cancer. *Oncology* 1994;8:19-28.
- 77 MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
- 78 Byhardt RW. The evolution of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocols for nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1513-1525.
- 79 Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous –cell carcinoma:three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer *Lancet* 2000;355:949-955.
- 80 Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Saltz L, Guillem JG, Paty PB, et al. preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:289-295.
- 81 Vokes EE, Weichselbaum RR. Concomitant chemo radiotherapy: rational and clinical experience in patients with solid tumors. *J Clin Oncol*, 1990;8:911–934.

- 82 Milas L, Cox JD. Principles of combining radiation therapy and chemotherapy. In: Cox JD, Ang KK, editors. Radiation oncology. 8th ed. St Louis, NY: Mosby; 2003. p. 108-124.
- 83 Rose PG. Chemoradiotherapy for cervical cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:270-278.
- 84 Duenas-Gonzales A, Cetina-Perez L, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, Gomez-Gonzalez E, Riviera-Rubi L, et al. Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer; a randomized phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:817-823.
- 85 DiSilvestro P, Walker J, Morrison A, Rose PG, Homesley H, Warshal D. Radiation therapy with concomitant paclitaxel and cisplatin chemotherapy in cervical carcinoma limited to the pelvis: a phase I/II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1038-1042.
- 86 Mundt AJ, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming GF. Phase I trial of concomitant vinorelbine, cisplatin, and pelvic irradiation in cervical carcinoma and other advanced pelvic malignancies. *Gynecol Oncol* 2004;92:801-805.
- 87 Padilla LA, Mitchell SK, Carson LF. Phase I study of topotecan continuous infusion and weekly cisplatin with radiation therapy for locally advanced/recurrent cervical cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:486s.
- 88 Craighead PS, Pearcey R, Stuart G. A phase I/II evaluation of tirapazamine administered intravenously concurrent with cisplatin and radiotherapy in women with locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

- 2000;48:791-795.
- 89 Dewit L. Combined treatment of radiation and *cis*-diamminedichloroplatinum(II): a review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:403–442.
- 90 Britten RA, Evans AJ, Allalunis-Turner MJ, Pearcey RG. Effect of cisplatin on the clinically relevant radiosensitivity of human cervical carcinoma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:367-374.
- 91 Tonkin KS, Kelland LR, Steel GG. Chemotherapy-radiation interactions in human cervix carcinoma xenografts. *Br J Cancer* 1988;58:738-741.
- 92 National Cancer Institute: NCI Clinical Announcement Bethesda, MD. United States Department of Health and Human Services, Public Health service, National Institutes of Health, February 1999.
- 93 Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H. 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.
- 94 Rose PG. Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: where are we in 2006? *Annals of Oncology* 2006;17(Suppl 10):x224-x229.
- 95 Johnson SW, O'Dwyer P. Cisplatin and Its Analogues. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins;2005.p.344-358.
- 96 Chu E, Mota A, Bromberg M, Copur S, Harrold LJ, Tiedemann D, et al. Chemotherapeutic and Biologic Drugs. In: DeVita VT, Chu E, editors.

- Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2006. Sudbury:Jones and Bartlett Publishers;2006.p.23-375.
- 97 American Society of Clinical Oncology: Clinical Practice Guidelines for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants. J Clin Oncol 1999;17(10):3333-3355.
- 98 American Society of Clinical Oncology: 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2002;20(12):2895-2903.
- 99 Vrdoljak E, Prskalo T, Omrčen T, Šitum K, Boraska T, Frleta Ilić N, et al. Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Results of a phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:824-829.
- 100 Vrdoljak E, Omrcen T, Novaković ZS, Jelavić TB, PrskaloT, Hrepić D, et al. Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy for women with locally advanced carcinoma of the uterine cervix- final results of a prospective phase II-study. Gynecologic Oncology 2006;103(2):494-499.
- 101 Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. Drug Saf 1994;10(2):93-102.
- 102 Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1341-46.

- 103 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
- 104 Miller AB, Hoogstraten B, Stagnet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214.
- 105 Lanciano R, Calkins A, Bundy B, Parham G, Lucci JA 3rd, Moore DM, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8289-8295.
- 106 Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY, Cheng DKL, Ng TY, Choy DTK. Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2055-2060.
- 107 Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanasarat Y, Tangkaratt S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of the locally advanced carcinoma of the cervix: A randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1226-1232.
- 108 Thigpen T, Vance R, Khansur T, Malamud F. The role of Ifosfamide and Systemic Therapy in the Management of Carcinoma of the Cervix. *Seminars in Oncology* 1996;23(3 Suppl 6):56-64.
- 109 Douple EB, Richmond RC. A review of interactions between platinum coordination complexes and ionizing radiation: Implications for cancer therapy. In: Prestayko AW, Crooke ST, Carter SK, editors. *Cisplatin current status and new developments*. New York:Academic Pres;1980.p.

125-147.

- 110 Kallman RF, Bedarida G, Rapacchietta D. Experimental studies on schedule dependence in the treatment of cancer with combinations of chemotherapy and radiotherapy. In: Meyer JL, Vaeth JM, editors. Radiotherapy/Chemotherapy Interactions in Cancer Therapy. Frontiers of Radiation Therapy and Oncology, vol.25. Basel: Karger;1992.p.31-44.
- 111 Bloss JD. Chemotherapy for advanced or recurrent carcinoma of the cervix. Current Oncology Reports 2001;3:33-40.
- 112 Bonomi P, Blessing J, Stehman F, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1985;3:1079-1085.
- 113 Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Lagasse L, Blessing J. Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. Cancer 1981;48:899-903.
- 114 Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, Fowler WC Jr, Hatch KD. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1989;32:198-202.
- 115 Omura G, Blessing J, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, et al. A randomized trial of cisplatin versus cisplatin+mitolactol versus cisplatin+ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix by the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 1996;60:120-121.
- 116 Kumar L, Bhargava V. Chemotherapy in recurrent and advanced cervical

- cancer. *Gynecol Oncol* 1991;40:107-111.
- 117 Norton L. Conceptual and Practical Implications of Breast Tissue Geometry: Toward a More Effective, Less Toxic Therapy. *Oncologist* 2005;10:370-381.
- 118 Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-1733.
- 119 Davis AJ, Tannock JF. Repopulation of tumour cells between cycles of chemotherapy: a neglected factor. *Lancet Oncol* 2000;1:86–93.
- 120 Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992;25:273-279.
- 121 Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:391-397.
- 122 Hong JH, Tsai CS, Wang CC, Lai CH, Chen WC, Lee SP, et al. Comparison of clinical behaviors and responses to radiation between squamous cell carcinomas and adenocarcinomas/adenosquamous carcinomas of the cervix. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 2000;23:396-404.
- 123 Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:38-44.
- 124 Homesley HD, Raben M, Blake DD, Ferree CR, Bullock MS, Linton EB, et al. Relationship of lesion size to survival in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix uteri treated by radiation therapy.

Surg Gynecol Obstet 1989;150:529-531.

125 Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galaktos A, Kao MS, et al.

Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix

treated with irradiation alone. Cancer 1992;69:2796-2806.

126 Finan MA, DeCesare S, Fiorica JV, Chambers R, Hoffman MS, Kline RC,

et al. Radical hysterectomy for Stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix:

does the new staging system predict morbidity and survival? Gynecol

Oncol 1996;62:139-147.

127 Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, Oswald MJ. Time course and

incidence of late complications in patients treated with radiation therapy

for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol

Phys 1995;32:1289-1300.

9. Životopis

Tihana Boraska Jelavić rođena je Splitu, 23.12.1975. godine, gdje je završila prirodoslovno-matematičku gimnaziju. Na Medicinskom studiju u Splitu, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 2000. godine. Pripravnički staž obavila je u Kliničkoj bolnici Split, a 2002. godine položila je državni stručni ispit. Od 2002. do 2004. godine radi kao znanstveni novak na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu, na znanstvenom projektu „Konkomitantna kemoradioterapija cisplatinom i ifosfamidom u liječenju lokalno uznapređovalog pločastog raka vrata maternice“, pod mentorstvom prof.dr.sc. Eduarda Vrdoljaka. 2002. godine upisuje doktorski znanstveni poslijediplomski studij „Klinička medicina“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Od lipnja 2004. godine specijalizira kliničku onkologiju i radioterapiju u Centru za onkologiju Kliničke bolnice Split.

Autorica je više znanstvenih radova u indeksiranim časopisima, suradnica na knjizi „Klinička onkologija“, urednika Šamija, Vrdoljak, Krajina, koautorica nekoliko stručnih radova.

Članica je Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatske liječničke komore.

10. Prilog: upitnik kvalitete života

EORTC Kvaliteta života Upitnik

EORTC QLQ-C30 (verzija 3.0.)

Zainteresirani smo za Vas i Vaše zdravlje. Molim Vas sami odgovorite na sva ova pitanja zaokruživanjem broja koji Vam najbolje odgovara. Ne postoje "točni" ili "krivi" odgovori. Informacije koje nam pružite ostati će strogo povjerljive.

Molimo upišite svoje inicijale _____

Datum Vašeg rođenja (dan, mjesec, godina) _____

Današnji datum (dan, mjesec, godina) _____

		Ne	Da
1.	Imate li bilo kakvih poteškoća za vrijeme napornih aktivnosti poput nošenja teške torbe nakon kupovine ili teškog kovčega?	1	2
2.	Osjećate li bilo koje teškoće prilikom duge šetnje?	1	2
3.	Osjećate li bilo koje poteškoće prilikom kratke šetnje izvan kuće?	1	2
4.	Morate li ostati u krevetu ili stolici tijekom dana?	1	2
5.	Trebate li nečiju pomoć kad se hranite, oblačite, perete ili obavljate nuždu?	1	2

Tijekom prošlog tjedna:	Nimalo	Malo	Prilično	Puno
6. Da li ste bili ograničeni u obavljanju Vašeg posla ili drugih dnevnih aktivnosti?	1	2	3	4
7. Da li ste bili ograničeni u bavljenju Vašim hobijima ili drugim slobodnim aktivnostima?	1	2	3	4
8. Da li ste gubili dah?	1	2	3	4
9. Da li ste imali bolove?	1	2	3	4
10. Da li ste trebali odmor?	1	2	3	4
11. Da li ste imali teškoća sa spavanjem?	1	2	3	4
12. Da li ste se osjećali slabo?	1	2	3	4
13. Da li ste izgubili apetit?	1	2	3	4
14. Da li ste osjećali mučninu?	1	2	3	4
15. Da li ste povraćali?	1	2	3	4
16. Da li ste imali zatvor?	1	2	3	4

Molimo nastavite na slijedećoj stranici

Tijekom prošlog tjedna:	Nimalo	Malo	Prilično	Puno
17. Da li ste imali proljev?	1	2	3	4
18. Da li ste bili umorni?	1	2	3	4
19. Da li je bol utjecala na Vaše svakodnevne aktivnosti?	1	2	3	4
20. Da li ste imali smetnje prilikom koncentracije, npr. čitanja novina ili gledanja televizije?	1	2	3	4
21. Da li ste osjećali napetost?	1	2	3	4
22. Da li ste bili zabrinuti?	1	2	3	4
23. Da li ste se osjećali razdražljivom?	1	2	3	4
24. Da li ste se osjećali depresivno?	1	2	3	4
25. Da li ste imali teškoća s pamćenjem?	1	2	3	4
26. Da li su Vaše fizičko stanje ili liječenje ometali Vaš obiteljski život?	1	2	3	4
27. Da li su Vaše fizičko stanje ili liječenje ometali Vaše društvene aktivnosti?	1	2	3	4
28. Da li su Vam Vaše fizičko stanje ili liječenje prouzročili novčane neprilike?	1	2	3	4

Molimo Vas za na slijedeća pitanja odgovorite zaokruživanjem broja između 1 do 7 koji Vam najbolje odgovara

29. Kako biste ocijenili Vaše opće zdravstveno stanje tokom prošlog tjedna?

1 2 3 4 5 6 7

Vrlo slabo

Odlično

30. Kako biste ocijenili Vašu kvalitetu života tijekom prošlog tjedna?

1 2 3 4 5 6 7

Vrlo loše

Odlično

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Sva prava pridržana.

EORTC QLQ-BR23

Bolesnici ponekad izvješćuju o slijedećim simptomima ili problemima. Molimo Vas zaokružite razinu do koje ste osjetili ove simptome ili probleme tijekom prošlog tjedna.

Tijekom prošlog tjedna:	Nimalo	Malo	Prilično	Puno
31. Da li ste imali suha usta?	1	2	3	4
32. Da li su hrana ili piće imali drugačiji okus nego inače?	1	2	3	4
33. Da li su Vam oči bile bolne, nadražene ili suzne?	1	2	3	4
34. Da li ste imalo gubili kosu?	1	2	3	4
35. Na ovo pitanje odgovorite samo ako ste gubili kosu: Da li ste bili uznemireni zbog gubitka kose?	1	2	3	4
36. Da li ste se osjećali bolesno ili loše?	1	2	3	4
37. Da li ste imali navalu vrućine u lice?	1	2	3	4
38. Da li ste imali glavobolje?	1	2	3	4
39. Da li ste se osjećali manje tjelesno privlačni zbog Vaše bolesti ili liječenja?	1	2	3	4
40. Da li ste se osjećali manje ženstveni zbog Vaše bolesti ili liječenja?	1	2	3	4
41. Da li ste se osjećali nelagodno dok ste se gledali goli?	1	2	3	4
42. Da li ste bili nezadovoljni svojim tijelom?	1	2	3	4
43. Da li ste bili zabrinuti za svoje zdravlje u budućnosti?	1	2	3	4

Molimo nastavite na slijedećoj stranici

Tijekom prošla četiri tjedna:		Nimalo	Malo	Prilično	Puno
44.	U kojoj ste mjeri bili zainteresirani za spolni odnos?	1	2	3	4
45.	U kojoj ste mjeri bili spolno aktivni?	1	2	3	4
46.	Odgovorit na ovo pitanje samo ako ste bili spolno aktivni: U kojoj Vam je mjeri spolni odnos pričinjavao zadovoljstvo?	1	2	3	4

Tijekom prošlog tjedna:

47.	Da li ste imali bilo kakvu bol u zdjelici?	1	2	3	4
48.	Da li ste vaginalno krvalili?	1	2	3	4
49.	Da li ste imali vaginalni svrbež?	1	2	3	4
50.	Da li ste imali vaginalnu bol?	1	2	3	4
51.	Da li ste imali poteškoća, bol, prilikom hodanja?	1	2	3	4
52.	Da li ste imali problema s kožom ozračenog područja (suhoca, ljuskavost, ranice)?	1	2	3	4