

## The evaluation of the treatment tolerance in cervical cancer patients, FIGO stage II and III, treated with radiotherapy in dependence on the brachytherapy method and the type of radioactive source used

Ocena tolerancji leczenia napromienianiem chorych na raka szyjki macicy w II i III stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO w zależności od metody brachyterapii i rodzaju zastosowanego pierwiastka radioaktywnego

Оценка выносливости лечения облучением больных страдающих раком шейки матки во второй и третьей степени клинического прогресса согласно ФИГО в зависимости от метода брахитерапии и типа применяемого радиоактивного элемента

<sup>1</sup> Oddział Onkologii Ginekologicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej. Ordynator: dr n. med. E. Kutarska

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Onkologii AM w Lublinie. Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. M. Mazurkiewicz

Correspondence to: dr n. med. Dariusz Kieszko, Oddział Onkologii Ginekologicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, ul. K. Jazewskiego 7, 20-090 Lublin.

Source of financing: Department own sources

### Summary

**Introduction:** The disadvantageous effect of the irradiation in cervical cancer patients is the radiation injury, especially in the bladder and rectum. **Objective:** The aim of the study was the assessment of the frequency and intensity of early and late radiation injury in dependency on the radioactive source and the brachytherapy method used in radical treatment of cervical cancer patients. **Material and methods:** The retrospective analysis of 314 cervical cancer patients FIGO II and III stage, treated with radiotherapy at the Gynecological Oncology Department at Centre of Oncology in Lublin was performed. The two groups of patients were separated. Group I – 148 women, treated between 1990 and 1992. In this group the brachytherapy was performed with the afterloading system, using radium or cesium as the radioactive source. Group II – constituted 166 women, treated between 1994 and 1996. In this group, the automatic afterloading system with cesium was used. **Results:** The percentage of early rectal and bladder sequelae was similar in both groups, and amounted for 43.92% in the group I, and 45.78% in the group II. The difference observed was not statistically significant ( $p=0.82$ ). There was demonstrated, that early sequelae in both comparable groups more frequent appeared in rectum, than in bladder ( $p<0.0001$ ). There was proved more frequent late radiation injury in the group I. Late radiation sequelae was noted among 34.46% of patients in the group I, and among 16.27% of patients in the group II. The difference was statistically significant (0.00033). **Conclusions:** The method of automatic afterloading with cesium is safer and causes less risk of late complications, than manual afterloading, using radium.

**Key words:** carcinoma of the uterine cervix, LDR brachytherapy, radiation therapy, early and late radiation complications

### Streszczenie

**Wstęp:** Niekorzystnym zjawiskiem towarzyszącym radioterapii raka szyjki macicy są odczyny popromienne, zwłaszcza pęcherza moczowego i jelita grubego. **Cel pracy:** Celem pracy była ocena częstości występowania i stopnia nasilenia odczynów popromiennych wczesnych i późnych w zależności od rodzaju pierwiastka

promieniotwórczego i metody brachyterapii zastosowanej w radykalnym napromienianiu raka szyjki macicy. **Materiał i metody:** Analizą retrospektywną objęto 314 kobiet leczonych napromienianiem z powodu raka szyjki macicy w II i III stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej. Wyodrębniono dwie grupy chorych. Grupa I – liczyła 148 kobiet leczonych w latach 1990-1992, u których brachyterapię przeprowadzono za pomocą ręcznego *afterloadingu*, stosując rad lub rad i cez jako źródło promieniowania. Grupa II – liczyła 166 kobiet leczonych w latach 1994-1996, u których stosowano automatyczny *afterloading* z użyciem cezu. **Wyniki:** Odsetek stwierdzonych odczynów wczesnych ze strony pęcherza moczowego i odbyticy w obu grupach chorych był zbliżony i wynosił: 43,92% w grupie I i 45,78% w grupie II. Obserwowana różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,82$ ). Okazało się, że odczyn wczesny w obu porównywanych grupach pacjentów istotnie częściej dotyczył odbyticy aniżeli pęcherza moczowego ( $p<0,0001$ ). Stwierdzono istotnie częstsze występowanie odczynów późnych wśród kobiet z grupy I. Późny odczyn popromienny odnotowano u 34,46% chorych grupy I i zaledwie u 16,27% chorych grupy II. Obserwowana różnica była wysoce istotna statystycznie ( $p=0,00033$ ). **Podsumowanie:** Metoda automatycznego *afterloadingu* z użyciem cezu w brachyterapii jest metodą bezpieczniejszą i obciążoną mniejszym ryzykiem wystąpienia odczynów późnych niż metodą ręcznego *afterloadingu* z użyciem radu.

**Słowa kluczowe:** rak szyjki macicy, brachyterapia LDR, radioterapia, wczesne i późne powikłania popromienne

## Содержание

**Введение:** Невыгодным явлением, которое сопутствует радиотерапии рака шейки матки, является появление реакции после облучения, особенно мочевого пузыря и толстой кишки. Цель работы: **Цель работы** состояла в оценке частоты появления и степени интенсивности ранней и более поздней реакции в зависимости от вида используемого радиоактивного элемента и метода брахитерапии при радикальном облучении рака шейки матки. **Материал и метод:** Ретроспективный анализ включал 314 женщин, которые лечились при использовании облучения в связи с раком шейки матки второй и третьей степени клинического прогресса согласно ФИГО в Центре Онкологии Люблинской Земли. Были образованы две группы больных. Первая группа насчитывала 148 женщин, которые лечились в 1990-1992 гг. и у которых брахитерапия проводилась при помощи ручного радиоактивного аппарата с применением радия или радия и цезия в качестве источника лучеиспускания. Вторая группа насчитывала 166 пациенток, которые лечились в 1994-1996 гг. и у которых применялся автоматический радиоактивный аппарат с использованием цезия. **Результаты:** Процент отмеченных ранних реакций со стороны мочевого пузыря и прямой кишки в обеих группах больных был приближенный и составлял 43,92% в первой группе и 45,78% во второй группе. Отмеченная разница с точки зрения статистики не имеет существенного значения ( $p=0,82$ ). Одновременно оказалось, что ранняя реакция в первой и второй группе больных чаще относилась к прямой кишке, а не к мочевому пузырю ( $p<0,0001$ ). Констатировано также действительно более частое появление поздних реакций среди больных первой группы. Поздняя реакция после облучения отмечена у 34,46% больных первой группы и только у 16,27% во второй. Наблюдаемая разница была весьма существенной с точки зрения статистики ( $p=0,00033$ ). **Подведение итогов:** Метод применения автоматического радиоактивного аппарата при использовании цезия в брахитерапии является методом более безопасным и обременен меньшим риском появления поздних реакций в сравнении с методом применения ручного радиоактивного аппарата при использовании радия.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, брахитерапия ЛДР, радиотерапия, ранние и поздние осложнения связанные с облучением

## INTRODUCTION

**D**isadvantageous phenomenon concomitant with radiotherapy in cervical cancer patients treatment are the adverse side effects, especially in the bladder and rectum<sup>(1-8)</sup>. Side effects are divided into: early, called acute, and late. Early side effect is naturally connected with the reaction of healthy tissues, during irradiation. It comes out during radiotherapy, or soon

## WSTĘP

**N**iekorzystnym zjawiskiem towarzyszącym radioterapii raka szyjki macicy są odczyny popromienne, zwłaszcza pęcherza moczowego i jelita grubego<sup>(1-8)</sup>. Wyróżniamy odczyny wczesne, czyli ostre i odczyny późne. Odczyn wczesny jest w sposób naturalny związany z reakcją zdrowych tkanek na napromienianie. Ujawnia się w trakcie radioterapii lub bezpośrednio

after its completion. It often disappears spontaneously or after pharmacological treatment<sup>(9-11)</sup>.

Late sequelae appears in a few months to even several years after the end of irradiation. According to the RTOG/EORTC classification, the low time border for the late sequelae diagnosis is six months from the radiotherapy completing. Based on the clinical experiences, this term may be too short, and we can not unequivocally divide side effects into acute and late<sup>(9-11)</sup>.

Recently there are some data indicating on the two types of late sequelae: typical late injury and the late sequelae, as the effect of the prolonged acute injury, without healing symptoms, called as after-effect injury<sup>(9-13)</sup>.

The late radiation injury is rarely preceded by prodromal symptoms. It appears spontaneously, and called symptoms are most often irreversible. Sometimes it leads to the disability, causing necroses or fistulas<sup>(6,7)</sup>. Late injuries appear, with different intensity, during the whole follow-up period and are difficult to cure. Long-term survival of cervical cancer patients, treated with intent-to-treat make the necessity for special care about the late side effects and to take action to limit them.

## OBJECTIVE

The aim of the study was the assessment of the frequency and intensity of early and late irradiation injuries, in dependency on the radioactive source, and the brachytherapy method used, in radical treatment of cervical cancer.

## MATERIAL AND METHODS

The retrospective analysis of 314 cervical cancer patients, FIGO stage II and III, treated with radiotherapy at Centre of Oncology in Lublin, between 1990-1996, was performed. The clinical diagnosis was confirmed with histopathological examination of the tumor tissue.

All patients completed treatment with external beam radiotherapy and brachytherapy. The techniques of external beam irradiation, during the above period were similar. However, the brachytherapy methods differed. The two groups of patients were separated. The classification criteria were the brachytherapy method and the type of the radioactive source used:

- group I – 148 women, treated between 1990 and 1992, in which brachytherapy was performed with manual afterloading, using radium, or radium and cesium, as the radioactive source;
- group II – 166 women, treated between 1994 and 1996, in which brachytherapy was performed with automatic afterloading with cesium, as the radioactive source.

The treatment sequence depended on the advance of the malignant process. In over 95% of patients, as the first step of treatment was external beam radiotherapy.

nio po jej zakończeniu. Często ustępuje samoistnie lub po prostym leczeniu farmakologicznym<sup>(9-11)</sup>.

Odczyn późny ujawnia się w okresie od kilku miesięcy do kilku, a nawet kilkunastu lat po napromienianiu. Według systemu klasyfikacji RTOG/EORTC dolną granicą czasu dla rozpoznania tego rodzaju odczynu jest 6 miesięcy od zakończenia leczenia napromienianiem. Dotychczas zgromadzone doświadczenia kliniczne wskazują, że okres ten jest zbyt krótki i nie pozwala na jednoznaczny rozdział między ostrym a późnym odczynem<sup>(9-11)</sup>.

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień wskazujących na istnienie dwu typów odczynów późnych: typowych odczynów późnych oraz odczynów będących wynikiem przedłużonych ostrych odczynów bez cech gojenia, tzw. odczynów następczych<sup>(9-13)</sup>.

Późny odczyn rzadko poprzedzają objawy prodromalne. Pojawia się on nagle, a objawy, które wywołuje, z reguły są nieodwracalne. Niekiedy prowadzi do trwałego kalectwa, powodując martwice i przetoki<sup>(6,7)</sup>. Odczyny późne pojawiają się z różnym nasileniem przez cały okres obserwacji i są trudne do leczenia. Wieloletnie przeżycia chorych leczonych radykalnie napromienianiem z powodu raka szyjki macicy wymagają zwrócenia szczególnej uwagi na występowanie późnych powikłań popromiennych oraz podjęcie działań mających na celu ich ograniczenie.

## CEL PRACY

Celem pracy była ocena częstości występowania i stopnia nasilenia odczynów popromiennych wczesnych i późnych w zależności od rodzaju pierwiastka promieniotwórczego i metody brachyterapii zastosowanych w radykalnym napromienianiu raka szyjki macicy.

## MATERIAŁ I METODY

Analizą retrospektywną objęto 314 kobiet leczonych napromienianiem z powodu raka szyjki macicy w II i III stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w latach 1990-1996. Rozpoznanie kliniczne było potwierdzone badaniem mikroskopowym tkanki pobranej z nacieku nowotworowego.

Wszystkie objęte badaniem chore ukończyły radykalne leczenie napromienianiem od zewnątrz w warunkach teleradioterapii oraz brachyterapię. Stosowane techniki i zasady teleradioterapii w omawianym okresie były zbliżone. Różne natomiast były metody brachyterapii. Wyodrębniono 2 grupy pacjentek. Kryterium podziału wyznaczała metoda zastosowanej brachyterapii oraz rodzaj użytego pierwiastka promieniotwórczego:

- grupa I – 148 kobiet leczonych w latach 1990-1992, u których brachyterapię przeprowadzono za pomocą ręcznego *afterloadingu*, stosując rad lub rad i cez jako źródło promieniowania;

**EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY**

Patients were treated with  $\gamma$  Co<sup>60</sup> or photons X with energy 4-9 MeV. The most frequent technique was the four-field technique "box". Only 18 patients were treated with two-field technique. The medium doses: total, per fraction, and the number of fractions, were similar in both groups. Among the Group I they were accordingly: 50.02 Gy, 1.94 Gy and 25.78, in the group II: 49.95 Gy, 1.92 Gy and 26.05.

The total treatment time in the group I accounted for 40.82 days, and in the group II – 40.01.

**BRACHYTHERAPY**

Among women in group I, most of them – 109 patients (73.65%), were treated with Ra-226 in the intracavitary tandem and the vaginal ovoids, using manual afterloading. In 39 (26.35%) patients in intracavitary tandem, radium was used, in the vaginal ovoids – Cs-137, using UR – Polon (automatic afterloading). Brachytherapy was usually performed in three steps, putting the intracavitary tandem alternating with the ovoids. The treatment time for one step ranged between 48 and 72 hours. In patients treated exclusively with radium, the medium dose was 4511.49 milligram hours – mgh (range 2400-7200 mgh). In case of radium and cesium used together, the medium radium dose was 2770.03 mgh (range 960-4200 mgh), and cesium 4599.44 rad on the surface – rd/p (range 1000-6000 rd/p).

Among the women in the second group, brachytherapy was performed, using the afterloading automatic system with Selectron LDR/MDR Nucletron. The radioactive source, in all cases was Cs-137. Usually two-step treatment was performed, intrauterine tandem and ovoids were applied concomitantly. The treatment time ranged between several and a dozen or so hours. Using the electronic techniques and computational system, the computer planning dose disposition inside the tumor and the critical organs was done. The medium dose at left point A was 24.46 Gy (range 12.31-31.78 Gy), at right point A 24.61 Gy (range 12.32-31.99 Gy). Medium bladder dose was 15.15 Gy (range 5.87-28.37), and rectal 18.65 Gy (range 8.08-28.08 Gy).

**THE POPULATION-CLINICAL CHARACTERISTIC OF THE MATERIAL**

Age of patients in the group I ranged between 28 and 79 years (medium 54.3). However in the group II, ranged between 32 and 79 years (medium 55.12). In most cases they were multiparas, the percentage of women with 4 or more parities in the clinical history in the I group was 50.69%, in the II group 53.41%.

Cervical cancer, FIGO stage II was diagnosed in 54.05% of patients in the group I, and in 48.19% of patients in

- grupa II – 166 kobiet leczonych w latach 1994-1996, u których stosowano automatyczny *afterloading* z użyciem cezu jako źródła promieniowania.

Sekwencja stosowania brachyterapii i teleradioterapii zależała od zaawansowania i wielkości nacieku nowotworowego. W ponad 95% pierwszym etapem leczenia w obu grupach chorych była teleradioterapia.

**TELERADIOTERAPIA**

Chore napromieniano promieniami  $\gamma$  Co<sup>60</sup> lub fotonami X o energii 4-9 MeV. Teren miednicy mniejszej napromieniano najczęściej z czterech pól wlotowych, tzw. metoda *box*. Załedwie 18 pacjentek napromieniano techniką dwóch pól przeciwległych. Średnie dawek: całkowitej, frakcyjnej oraz liczby frakcji w obydwu grupach były porównywalne i wśród pacjentów grupy I wynosiły odpowiednio: 50,02 Gy, 1,94 Gy i 25,78, zaś wśród chorych grupy II: 49,94 Gy, 1,92 Gy, i 26,05.

Całkowity czas trwania teleradioterapii w grupie I wynosił 40,82 dnia i 40,01 dnia w grupie II.

**BRACHYTHERAPIA**

Spośród 148 kobiet grupy I większość, bo 109 chorych (73,65%), miała zakładany Ra-226 zarówno w postaci sondy do jamy macicy, jak i do aplikatorów pochwowych metodą *afterloadingu* ręcznego. Natomiast u pozostałych 39 (26,35%) chorych do jamy macicy zakładano rad, a do aplikatorów pochwowych wprowadzano Cs-137 przy użyciu aparatu do brachyterapii UR – Polon (*afterloading* automatyczny). Brachyterapię przeprowadzano zwykle w trzech etapach, zakładając sondę do jamy macicy naprzemiennie z aplikatorami pochwowymi. Jeden etap leczenia trwał od 48 do 72 godzin. Wśród pacjentek, u których stosowano wyłącznie rad, średnia dawki wynosiła 4511,49 miligramogodziny – mgh (zakres 2400-7200 mgh). W przypadku stosowania radu i cezu średnia dawki podanej z radu wynosiła 2770,03 mgh (zakres 960-4200 mgh), a z cezu 4599,44 radów na powierzchnię – rd/p (zakres 1000-6000 rd/p).

Wśród kobiet grupy II brachyterapię przeprowadzano metodą *afterloadingu* automatycznego przy użyciu aparatu Selectron LDR/MDR Nucletron. Źródłem promieniowania u wszystkich chorych był Cs-137. Stosowano zwykle dwa etapy leczenia, zakładając jednocześnie z aplikatorami pochwowymi sondę do jamy macicy. Napromienianie trwało od kilku do kilkunastu godzin. Stosując elektroniczne techniki i komputerowe systemy obliczeniowe, przeprowadzano planowanie rozkładu dawek promieniowania zarówno w guzie, jak i w narządach krytycznych. Średnia dawki promieniowania na punkty: A lewy wynosiła 24,46 Gy (zakres 12,31-31,78 Gy), A prawy – 24,61 Gy (zakres 12,32-31,99 Gy). Natomiast średnia dawki na pęcherz wynosiła 15,15 Gy (zakres 5,87-28,37 Gy), a na odbytnicę – 18,65 Gy (zakres 8,08-28,08 Gy).

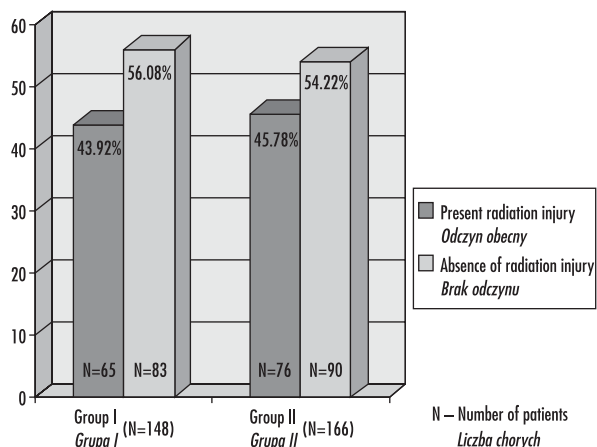


Fig. 1. The frequency of early sequelae in two comparable groups of patients

Rys. 1. Częstość występowania wczesnych odczynów popromiennych w porównywanych grupach chorych

Рис. 1. Частота появления ранних пострadiaционных реакций в сравниваемых группах больных

the group II. However in FIGO III stage adequate proportion was: 45.95% and 51.81%. In the first group, patients with bulky tumor constituted 22.3%, in the second group 24.7%.

In both groups, squamous cell cancer was confirmed in most cases, during the histopathological examination. It accounted for 94.59% of all histological types in the group I, and 92.17% in the group II. In a few percent adenocarcinoma and non-differentiated tumor was diagnosed.

The assessment of frequency and intensity of rectal and bladder early and late radiation injury was performed.

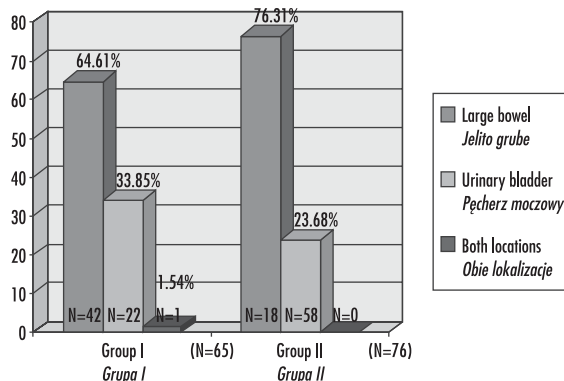


Fig. 2. The systemic localization of early sequelae in comparable groups of patients

Rys. 2. Lokalizacje narządów odczynów wczesnych w porównywanych grupach chorych

Рис. 2. Локализация органов при ранних реакциях в сравниваемых группах больных

### CHARAKTERYSTYKA POPULACYJNO-KLINICZNA MATERIAŁU

Wiek chorych w grupie I wahał się od 28 do 79 lat i wynosił średnio 54,3 lata, a w grupie II mieścił się w przedziale od 32 do 79 lat i wynosił średnio 55,12 lat. W większości były to wieloródki, a odsetek kobiet zgłaszających cztery lub więcej porodów w grupie I wynosił 50,69%, w grupie II – 53,41%.

Raka szyjki macicy w II stopniu zaawansowania wg FIGO rozpoznano u 54,05% pacjentek grupy I i u 48,19% pacjentek grupy II. W III stopniu zaawansowania odsetki te wynosiły odpowiednio 45,95% i 51,81%. W grupie I ko-

| The intensity of early sequelae<br>Stopień nasilenia odczynu wczesnego | Group I<br>Grupa I      |                           | Group II<br>Grupa II    |                           |
|--|-------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
|  | Rectum<br>Jelito<br>N/% | Bladder<br>Pęcherz<br>N/% | Rectum<br>Jelito<br>N/% | Bladder<br>Pęcherz<br>N/% |
| I  | 12/27.91                | 4/17.39                   | 17/29.31                | 3/16.67                   |
| II   | 29/67.44                | 18/78.26                  | 40/68.97                | 15/83.33                  |
| III  | 2/4.65                  | 1/4.35                    | 1/1.72                  | 0/0                       |
| Total<br>Razem   | 43/100                  | 23/100                    | 58/100                  | 18/100                    |

N – number of patients  
N – liczba chorych

Table 1. The intensity of early rectal and bladder sequelae according to RTOG/EORTC scale in comparable groups of patients  
Tabela 1. Stopień nasilenia odczynu wczesnego wg skali RTOG/EORTC w jelicie grubym i pęcherzu moczowym w porównywanych grupach chorych

Таблица 1. Степень интенсивности ранней реакции согласно шкале РТОГ/ЭОРТЦ в сравниваемых группах больных

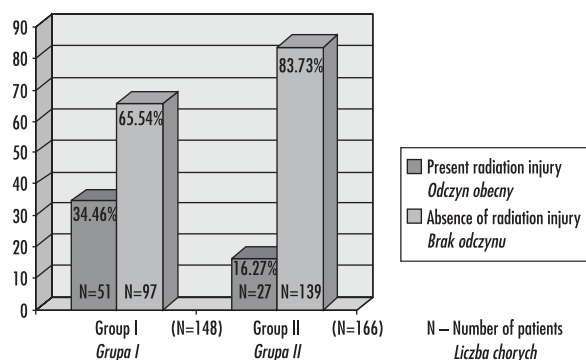


Fig. 3. The frequency of late sequelae in two comparable groups of patients

Rys. 3. Częstość występowania odczynu późnego w porównywanych grupach chorych

Рис. 3. Частота появления поздних реакций в сравниваемых группах больных

The time limit for early and late sequelae was 6 months after the treatment with irradiation termination. The intensity of radiation injury was evaluated using the RTOG/EORTC scale.

### STATISTICAL METHODS

For the intensity of radiation injury assessment, the  $\chi^2$  test was employed.

### RESULTS OF STUDIES

#### THE EARLY SEQUELAE EVALUATION

The percentage of early rectal and bladder sequelae was similar in both groups, and amounted for 43.92% in the

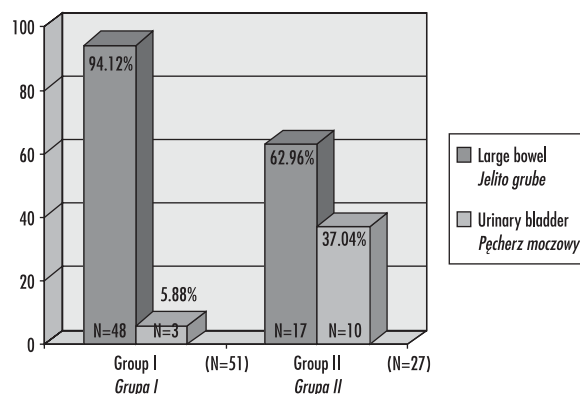


Fig. 4. The systemic localization of late sequelae in comparable groups of patients

Rys. 4. Lokalizacje narządów różnych odczynów popromiennych w porównywanych grupach chorych

Рис. 4. Локализация органов при поздних пострadiaционных реакциях в сравниваемых группах больных

biety z obecnością dużej masy guza nowotworowego, tzw. cecha *bulky*, stanowiły 22,3%, a w grupie II – 24,7%.

W obu grupach chorych wśród rozpoznań mikroskopowych raka szyjki macicy dominował rak płaskonabłonkowy. Stanowił on 94,59% wszystkich postaci histopatologicznych w grupie I i 92,17% w grupie II. Rzadko, zaledwie w kilku procentach, rozpoznawano raka gruczołowego i raka niskozróżnicowanego.

Oceniono częstość występowania oraz stopień nasilenia odczynów popromiennych wczesnych i późnych ze strony pęcherza moczowego i jelita grubego. Za granicę odczynów popromiennych wczesnych i późnych przyjęto okres 6 miesięcy od zakończenia leczenia napromienianiem. Ocenę nasilenia odczynów popromiennych przeprowadzono na podstawie skali odczynów RTOG/EORTC.

| The intensity of late sequelae<br>Stopień nasilenia odczynu późnego | Group I<br>Grupa I         |                           | Group II<br>Grupa II       |                           |
|---|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
|   | Rectum<br>Odbytnica<br>N/% | Bladder<br>Pęcherz<br>N/% | Rectum<br>Odbytnica<br>N/% | Bladder<br>Pęcherz<br>N/% |
| I   | 4/8.33                     | 0/0                       | 4/23.53                    | 2/20.0                    |
| II  | 32/66.67                   | 3/100                     | 7/41.18                    | 7/70.0                    |
| III   | 6/12.50                    | 0/0                       | 5/29.41                    | 1/10.0                    |
| IV  | 6/12.50                    | 0/0                       | 1/5.88                     | 0/0                       |
| Total<br>Razem  | 48/100                     | 3/100                     | 17/100                     | 10/100                    |

N – number of patients  
N – liczba chorych

Table 2. The intensity of late rectal and bladder sequelae according to RTOG/EORTC scale in comparable groups of patients

Tabela 2. Stopień nasilenia odczynu późnego wg skali RTOG/EORTC w porównywanych grupach chorych

Таблица 2. Степень интенсивности поздней реакции согласно шкале РТОГ/ЭОРТЦ в сравниваемых группах больных

group I, and 45.78% in the group II. The difference observed was not statistically significant ( $p=0.82$ ) (Fig. 1). There was demonstrated, that early sequelae in both comparable groups more frequent appeared in rectum, than in bladder ( $p<0.0001$ ). However the difference between early rectum and bladder injury frequency was not statistically significant between two comparable groups ( $p=0.13$ ) (Fig. 2).

The treatment was well tolerated. In most cases, the early treatment side effects were stage I or II, according to scale RTOG/EORTC. There were no side effects in clinical stage IV. The significant differences between the frequency of early bladder or rectum injury in each stage of sequelae intensity in comparable groups, were not affirmed (table 1). The time interval between the treatment with radiotherapy beginning and the early sequelae in comparable groups was similar and amounted for 25.31 days (median 20 days) in the group I, and 23.08 days (median 17 days) in the group II. The healing time of early radiation injury, counted from the appearing to the total disappearing in both groups, was similar. In the group I averaged medium 15.72 days (median 14 days), in the group II – 17.49 (16 days).

#### ***THE LATE ADVERSE SIDE EFFECTS EVALUATION***

The late complication rate was higher for group I. It amounted for 34.46% in patients of the group I and only 16.27% in the group II. Observed difference was statistically significant ( $p=0.00033$ ) (Fig. 3).

It was noticed that late complications in both groups was more frequent in rectum (Fig. 4). In both groups, late complication for rectum and bladder, were more frequent in I and II grade according to RTOG/EORTC scale. The late radiation injury grade III and IV appeared in a few cases. It is worth to be underlined, that late bladder radiation injury was more frequent among patients in group II. In the group I late bladder radiation injury appeared in only 3 cases (table 2). In both groups, the medium time interval between the termination of treatment and the late sequelae appearing was similar and accounted for 11.75 months in group I, and 11.61 months in group II.

#### **DISCUSSION**

Irradiation is always connected with the risk of adverse side effects. Acute post radiation injuries most often are temporary, are easier to cure and disappear soon after the end of irradiation. In contrast to acute sequelae, late radiation injuries are irreversible, are connected with persistent and long lasting troubles, and even may be life – endanger. It has especial meaning in case of well-prognostic neoplasms, to which also cervical cancer belongs.

#### ***METODY STATYSTYCZNE***

Do oceny częstości występowania odczynów popromiennych użyto testu  $\chi^2$ .

#### **WYNIKI BADAŃ**

##### ***OCENA ODCZYŃÓW Wczesnych***

Odsetek stwierdzonych odczynów wczesnych ze strony pęcherza moczowego i odbytnicy w obydwu grupach chorych był zbliżony i wynosił: 43,92% w grupie I i 45,78% w grupie II. Obserwowana różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,82$ ) (rys. 1). Okazało się, że odczyn wczesny w obu porównywanych grupach chorych istotnie częściej dotyczył odbytnicy aniżeli pęcherza moczowego ( $p<0,0001$ ). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania odczynów wczesnych odbytnicy i pęcherza moczowego pomiędzy porównywanymi grupami chorych ( $p=0,13$ ) (rys. 2). Chore dobrze tolerowały leczenie. Odczyn popromienny wczesny najczęściej rozpoznawano w I lub II stopniu nasilenia wg skali RTOG/EORTC. U żadnej z pacjentek nie stwierdzono odczynu wczesnego w stopniu IV. Nie stwierdzono również istotnych różnic częstości występowania odczynów wczesnych jelita grubego i pęcherza moczowego w poszczególnych stopniach nasilenia w porównywanych grupach (tabela 1). Czas od rozpoczęcia radioterapii do wystąpienia wczesnego odczynu popromiennego w obu grupach chorych był podobny i wynosił średnio 25,31 dnia (mediana 20 dni) w grupie I i 23,08 dnia (mediana 17 dni) w grupie II. Czas gojenia wczesnego odczynu popromiennego liczony od chwili wystąpienia do całkowitego ustąpienia objawów w tych grupach był zbliżony: w grupie I wynosił średnio 15,72 dnia (mediana 14 dni), a w grupie II – 17,49 dnia (mediana 16 dni).

##### ***OCENA ODCZYŃÓW Późnych***

Stwierdzono istotnie częstsze występowanie odczynów późnych wśród chorych grupy I. Późny odczyn popromienny odnotowano u 34,46% pacjentek grupy I i zaledwie u 16,27% pacjentek grupy II. Obserwowana różnica była wysoce istotna statystycznie ( $p=0,00033$ ) (rys. 3). W obu grupach odczyn późny zdecydowanie częściej dotyczył jelita grubego aniżeli pęcherza moczowego (rys. 4). Zarówno w jednej, jak i w drugiej grupie odczynu późne jelita grubego i pęcherza moczowego częściej rozpoznawano w I i II stopniu nasilenia w skali RTOG/EORTC. Odczynu późne III i IV stopnia wystąpiły u nielicznych chorych. Warto podkreślić, że odczyn późny pęcherza moczowego częściej występował wśród chorych grupy II. W grupie I odczyn późny pęcherza stwierdzono tylko u 3 pacjentek (tabela 2). W obydwu badanych grupach średnia czasu od zakończenia napromieniania do ujawnienia późnego odczynu popromiennego była podobna

Some studies performed, ascertained, that the brachytherapy method and kind of radioactive source has no influence on the early radiation injury frequency and intensity. The percentage of patients with early sequelae in both groups was similar and accounted for 43.92% in group I, and 45.78% in group II. Most of adverse side effects, over 95% in both comparable groups, were stage I and II according to RTOG/EORTC scale. However it has been demonstrated, those early adverse side effects related to the rectum were more often, than bladder. It amounted for 64.61% in the group I and 76.31% of all side effects. Some authors also ascertain more frequent early rectal, then bladder sequelae, concomitant with cervical cancer irradiation<sup>(6,7,14-17)</sup>.

Recently it has been observed rising interest with especially late radiation side effects. It comes out of significant improve of the oncological treatment outcome, and the possibility of the sequelae appearing even in a lot of years after the irradiation termination. Moreover, the quality of life has become the subject of interest. The result of the above facts is raising number of publications about the late adverse irradiation side effects.

Among examined patients, significantly more frequent late sequelae were in the group treated with radium, using manual system. Late adverse side effect was ascertained in 34.46% of patients in this group. Among patients in group II, late sequelae were ascertained in 16.27%. It has to be underlined, that brachytherapy performed with automatic afterloading system, using cesium, was safer for patients. The frequency of late radiation injury among cervical cancer patients, FIGO stage II and III, dated in the literature, ranges between 9 and 25%<sup>(2,6,8,18)</sup>. The results of the statistical analysis of the own material demonstrated, that independently of the brachytherapy method used, late radiation side effects more frequently affected rectum, than urinary bladder. In groups I and II amounted suitably 94.12% and 62.96% of all side effects. Numerous data on the literature also indicates on more frequent rectal than bladder injury in cervical cancer patients treated with radiotherapy<sup>(6,15-17)</sup>. They account for 55 to 70% of all adverse side effects, and relate about 5-15% of patients treated with irradiation on the bowel area<sup>(17,19)</sup>. Grievous rectal harms, as: fistulas recto-vaginalis, take place in about 2-3% of patients<sup>(3,20)</sup>.

Significant higher frequency of rectal late radiation injury in patients with brachytherapy performed with manual afterloading system, may be an effect of the lack of precise monitoring of the radium sources location. Sharp and the dimension of the vaginal applicators and its stability, could have influence on the total rectal dose increasing. It is known that the proper dose distribution is dependent on the system stability and its proper proportion, making possible the vaginal walls separation. It is possible using the automatic afterloading system with Selectron LDR/MDR. Moreover, this device makes possible the individual selection of the application sequence

i wynosiła 11,75 miesiąca w grupie I i 11,61 miesiąca w grupie II.

## DYSKUSJA

Napromienianie zawsze związane jest z ryzykiem wystąpienia odczynu popromiennego. Ostre odczyny popromienne mają zwykle przejściowy charakter, łatwiej poddają się leczeniu i ustępują wkrótce po jego zakończeniu. W przeciwieństwie do nich, późne odczyny popromienne są nieodwracalne, wiążą się z uporczywymi i długotrwałymi dolegliwościami, a nawet mogą zagrażać życiu. Ma to szczególne znaczenie w przypadku nowotworów o dobrym rokowaniu, do których należy rak szyjki macicy. Przeprowadzone badania wykazały, że metoda brachyterapii i rodzaj pierwiastka promieniotwórczego nie miały wpływu zarówno na częstość występowania, jak i nasilenie oraz umiejscowienie ostrych odczynów popromiennych. Odsetek chorych, u których wystąpił wczesny odczyn popromienny w obu grupach był podobny i wynosił: 43,92% w grupie I i 45,78% w grupie II. Najwięcej odczynów wczesnych, bo ponad 95%, w każdej z porównywanych grup ze strony jelita grubego i pęcherza moczowego rozpoznawano w I i II stopniu nasilenia wg skali RTOG/EORTC. Okazało się, że odczyn wczesny znacznie częściej dotyczył jelita grubego niż pęcherza moczowego – w grupie I stanowił 64,61%, a w grupie II aż 76,31% wszystkich odczynów. Inni autorzy potwierdzają częstsze występowanie wczesnych odczynów popromiennych w jelicie grubym aniżeli w pęcherzu moczowym towarzyszących radioterapii raka szyjki macicy<sup>(6,7,14-17)</sup>.

W ostatnich latach obserwuje się wyraźny wzrost zainteresowania zwłaszcza późnymi odczynami popromiennymi. Wynika to z istotnej poprawy wyników leczenia onkologicznego, a tym samym z możliwości ujawnienia się odczynu nawet po wielu latach od zakończenia napromieniania. Ponadto zaczęto zwracać uwagę na niedocenianą wcześniej jakość życia chorych wyleczonych z nowotworu. Taka zmiana punktu widzenia zaowocowała wzrastającą liczbą doniesień dotyczących późnych odczynów popromiennych.

Wśród badanych chorych stwierdzono istotnie częstsze występowanie późnego odczynu popromiennego wśród kobiet leczonych radem, metodą *afterloadingu* ręcznego. Wystąpienie późnego odczynu popromiennego stwierdzono u 34,46% tych pacjentów, podczas gdy w grupie II odsetek ten wynosił 16,27%. Należy zatem podkreślić, że brachyterapia przeprowadzona metodą *afterloadingu* automatycznego z użyciem cezu jest znacznie bezpieczniejsza dla chorych. Podawana w piśmiennictwie częstość występowania późnych odczynów popromiennych wśród kobiet leczonych z powodu raka szyjki macicy w stopniach zaawansowania II i III wynosi 9-25%<sup>(2,6,8,18)</sup>.

Wyniki analizy materiału własnego wykazały, że, niezależnie od metody brachyterapii, późny odczyn popromienny istotnie częściej ujawniał się w odbytnicy niż w pę-



and the radioactive sources quantity. This technique enables on the dose rising and lowering in the specific site of irradiated field. This kind of dose modulation is not possible in case of radium applications, where into the tandem and vaginal ovoids determined amount of radium is put.

It has been demonstrated that between patients in group I late rectal side effects were more often and more intense, than in the group II. In the group I, the radiation injury grade III and IV, according to RTOG/EORTC toxicity scale were diagnosed in 25%, however in the group II in 35.29%.

It has to be underlined, that the late sequelae grade IV according to the toxicity scale, means recto-vaginal fistula formation.

Next late side effects in cervical cancer patients treated with radiotherapy are the urinary tract destructions. They amount for about 35% of all radiation injuries. The most frequent urological side effect is cystitis radiogenes, taking place in about 1-5% of all treated patients. According to the literature, the frequency of hard urinary tract damage as: the urethra stenosis and fistulas accounts for 2-3%<sup>(4,5,7,17,21-23)</sup>. Extremely rarely, the urinary bladder rupture may happen<sup>(1,24)</sup>.

Our own observation demonstrated the significant differences between the radiation injury location frequency (rectum vs bladder), between comparable groups of patients. In the group I, the radiation injuries were ascertained in 5.88%, in the group II in 37.04%.

The time interval between irradiation and the first signs of the late sequelae appearing, is longer for urinary bladder, than rectum and sigmoid<sup>(4,6,16)</sup>. About 80% of rectal radiation injuries take place between 24-30 weeks after the treatment. However, in urinary bladder this ranges between 35 and 48 months<sup>(6,15-17)</sup>. Esche et al. demonstrated, that the medium average of the time interval between the treatment and the late side effects appearing is 28 months in case of urinary tract, and only 19 months in case of rectum and sigmoid<sup>(25)</sup>. Eifel et al. demonstrated that even if the risk of urinary tract radiation injuries comes down after 3 years of follow-up, there is some stable risk, which remains for 20-30 years<sup>(15)</sup>. Lanciano et al. affirmed that the percentage of severe late radiation injuries in 3 and 5 years after the treatment termination accounts suitably for 10% and 15-20%<sup>(16)</sup>. It is interesting, that the urinary tract complication risk is stable for a long time (25 years), however the rectal complication risk is higher during first 2-3 years, and than its frequency is reduced<sup>(6)</sup>. Jung et al. observed, that the risk of late radiation injury never reaches the zero value<sup>(26)</sup>.

In own material, the medium time interval of late rectal and bladder injury was shorter, compared to the data in the literature and amounted for 11.75 months in the group I, and 11.61 months in the group II.

The analysis of late adverse side effects in relation to the literature is difficult, because of some methodological

cherzu moczowym. W grupie I i II stanowił odpowiednio 94,12% i 62,96% odczynów. Liczne dane z literatury również wskazują na znacznie częstsze występowanie powikłań ze strony jelit aniżeli pęcherza moczowego po leczeniu napromienianiem raka szyjki macicy<sup>(6,15-17)</sup>. Stanowią one 55-70% wszystkich powikłań, a dotyczą około 5-15% chorych poddanych napromienianiu obszaru miednicy małej<sup>(17,19)</sup>. Ciężkie powikłania ze strony jelita grubego, takie jak przetoki odbytniczo-pochwowe, występują u około 2-3% pacjentów<sup>(3,20)</sup>.

Istotnie częstsze występowanie odczynu późnego w odbytnicy wśród chorych, u których brachyterapię przeprowadzono metodą *afterloadingu* ręcznego z użyciem radu, może wynikać z braku precyzyjnej kontroli położenia ładunków radowych. Na podwyższenie dawki promieniowania w odbytnicy mogły bowiem wpływać: kształt i rozmiar aplikatorów pochwowych oraz jakość ich stabilizacji za gazikami. Wiadomo, że prawidłowy rozkład dawki promieniowania w odbytnicy i pęcherzu uwarunkowany jest stabilnym i prawidłowym układem aplikatorów pozwalającym na odsunięcie ścian pochwy. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu metody *afterloadnigu* automatycznego przy użyciu Selectronu LDR/MDR. Aparat ten umożliwia ponadto indywidualny dobór kolejności i ilości ładunków aktywnych i nieaktywnych, co pozwala na zamierzone podwyższanie lub obniżanie dawek promieniowania w określonych miejscach napromienianego obszaru. Takie modulowanie dawki jest niemożliwe w przypadku aplikacji radowych, gdzie wprowadzana jest określona ilość radu do sondy lub aplikatorów pochwowych.

Okazało się, że wśród chorych grupy I późne odczyny popromienne w jelicie grubym rozpoznawane były częściej w wyższych stopniach nasilenia aniżeli w grupie II. W grupie I odczyny III i IV stopnia w skali RTOG/EORTC zdiagnozowano u 25%, natomiast w grupie II – aż u 35,29% kobiet. Należy podkreślić, że klasyfikowanie odczynu późnego ze strony jelita grubego do IV stopnia nasilenia świadczy o wytworzeniu przetoki odbytniczo-pochwowej.

Drugimi co do częstości występowania późnymi powikłaniami po napromienianiu raka szyjki macicy są uszkodzenia układu moczowego. Stanowią one około 35% wszystkich powikłań popromiennych. Najczęstszym powikłaniem urologicznym jest popromienne zapalenie pęcherza moczowego (*cystitis radiogenes*) występujące u 1-5% leczonych chorych. Według literatury światowej częstość występowania ciężkich powikłań ze strony układu moczowego, takich jak: zwężenia cewki i przetoki wynosi 2-3%<sup>(4,5,7,17,21-23)</sup>. Niezwykle rzadkim powikłaniem późnym po radioterapii raka szyjki macicy bywa samoistne pęknięcie pęcherza<sup>(1,24)</sup>.

Obserwacje własne wykazały istotne różnice między porównywanymi grupami pod względem częstości umieszczenia odczynu (odbytnica vs pęcherz moczowy) chorych. W grupie I odczyn w pęcherzu stwierdzono

restrictions<sup>(27)</sup>. That's why, comparing the own results with the literature data, it has to be remembered, about the differences between in the toxicity scales used, the difficulties in the differentiation between the malignant progression and the radiation injuries, and the different methods of its registration. Besides some exceptions (for example leucopenia), a lot of radiation side effects can not be assessed in unambiguous and fully objective manner. As opposed to the data about the mortality and recurrences, which are unequivocally characterized and have the passive nature, the evaluation of radiation injuries has always subjective nature, and is multi-stage. Less intensive side effects often are not registered. In effect, even in some prospective studies, with the side effects registration, their assessment in each study may differ. Therefore the frequency of side effects appearing is presented in very wide ranges in dependence on the department and author. It also may be an effect of the reliability rate of the follow-up and the quantity of patients, coming for the follow-up examination, after the treatment<sup>(28)</sup>.

## CONCLUSIONS

1. The significant difference of the frequency and intensity of early radiation injuries in dependence on the brachytherapy method and the kind of radioactive source used was not ascertained.
2. The significantly more frequent late side effects among the patients with manual brachytherapy system with radium used, compared to the automatic system with cesium used, was demonstrated.
3. The significantly more frequent early and late rectal complication, compared to the urinary bladder, independently of the method performed and the radioactive source was proved.
4. The significantly more frequent late rectal sequelae was demonstrated in patients, with manual after loading brachytherapy system, with radium performed, compared to patients, with automatic system with cesium used.

## BIBLIOGRAPHY: PIŚMIENNICTWO:

1. Addar M.H., Stuart G.C., Nation J.G., Shumsky A.G.: Spontaneous rupture of the urinary bladder: a late complication of radiotherapy – case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 1996; 62: 314-316.
2. Kapp K.S., Stuecklschweiger G.F., Kapp D.S. i wsp.: Carcinoma of the cervix: analysis of complications after primary external beam radiation and Ir-192 brachytherapy HDR. *Radiother. Oncol.* 1997; 42: 143-153.
3. Khor T.H., Chia K.B., Chua E.J. i wsp.: Radiotherapy of carcinoma of the uterine cervix in Singapore, 1973-1975. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 1313-1316.

zaledwie u 5,88% pacjentów, podczas gdy w grupie II odsetek ten wynosił aż 37,04%.

Czas pomiędzy radioterapią a pojawieniem się pierwszych objawów wskazujących na późne powikłania popromienne jest dłuższy w przypadku układu moczowego niż w przypadku esicy i odbytnicy<sup>(4,6,16)</sup>. Około 80% powikłań ze strony odbytnicy występuje w okresie od 24 do 30 miesięcy po leczeniu, natomiast w pęcherzu moczowym waha się on od 35 do 48 miesięcy<sup>(6,15-17)</sup>. Esche i wsp. stwierdzili, że odstęp czasu między leczeniem a wystąpieniem powikłań późnych wynosi średnio 28 miesięcy w przypadku układu moczowego i jedynie 19 miesięcy w przypadku odbytnicy i esicy<sup>(25)</sup>. Eifel i wsp. wykazali, że chociaż ryzyko powstania poważnych powikłań ze strony układu moczowego zmniejsza się po 3 latach obserwacji, to jednak istnieje pewne stałe ryzyko utrzymujące się przez okres 20-30 lat<sup>(15)</sup>. Lanciano i wsp. wykazali, że odsetek poważnych powikłań po 3 i 5 latach od zakończenia leczenia wynosi odpowiednio 10% i 15-20%<sup>(16)</sup>. Interesujący jest fakt, że ryzyko powikłań ze strony układu moczowego utrzymuje się przez długi okres (25 lat) na stałym poziomie, a powikłania ze strony jelita występują częściej w ciągu pierwszych 2-3 lat, potem ich częstość ulega szybkiemu ograniczeniu<sup>(6)</sup>. Jung i wsp. zaobserwowali, że ryzyko wystąpienia późnego odczynu nigdy nie osiąga wartości zerowej<sup>(26)</sup>.

W materiale własnym średni czas wystąpienia odczynu późnego ze strony jelita grubego i pęcherza moczowego był nieco krótszy w porównaniu z danymi z piśmiennictwa i wynosił w grupie I – 11,75 miesiąca i w grupie II – 11,61 miesiąca. Analiza odczynów popromiennych w odniesieniu do piśmiennictwa jest trudna do przeprowadzenia z uwagi na wiele ograniczeń metodologicznych<sup>(27)</sup>. Dlatego, porównując własne spostrzeżenia z danymi piśmiennictwa, należy pamiętać o różnicach w stosowanych systemach klasyfikacji uszkodzeń popromiennych, trudnościach w różnicowaniu progresji nowotworu i zmian popromiennych, wreszcie o odmiennych sposobach rejestracji tych zdarzeń. Poza nielicznymi wyjątkami (na przykład leukopenia) wielu odczynów popromiennych nie można sklasyfikować w sposób jednoznaczny i w pełni obiektywny. W odróżnieniu od danych dotyczących zgonów lub nawrotów, które mają jednoznaczny charakter i bierną naturę, ocena odczynów popromiennych zawsze obciążona jest pewnym subiektywizmem (zarówno ze strony chorej, jak i lekarza) oraz zawiera gradację. Mniej nasilone odczyny często pozostają nierozpoznane. W efekcie nawet w badaniach prospektywnych, zawierających szczegółową rejestrację odczynów, ich udział w poszczególnych programach może się bardzo różnić. Dlatego częstość występowania odczynów jest przedstawiana w bardzo szerokich granicach, w zależności od ośrodka i autora. Taki stan rzeczy wynika również ze stopnia rzetelności prowadzonych obserwacji i ilości pacjentek zgłaszających się po leczeniu na badania kontrolne<sup>(28)</sup>.

4. Maier U., Ehrenbock P., Hofbauer J.: Late urological complications and malignancies after curative radiotherapy for gynecological carcinomas: a retrospective analysis of 10709 patients. *J. Urol.* 1997; 158: 814-817.
5. Parliament M., Genest P., Girard A. i wsp.: Obstructive ureteropathy following radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 1989; 33: 237-240.
6. Pedersen D., Bentzen S., Overgaard J.: Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29: 941-952.
7. Perez C.A., Breaux S., Bedwinek J.M. i wsp.: Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer* 1984; 54: 235-246.
8. Rodrigus P., De Winter K., Venselaar J.L., Leers W.H.: Evaluation of late morbidity in patients with carcinoma of the uterine cervix following a dose rate change. *Radiother. Oncol.* 1997; 42: 137-141.
9. Gasińska A.: Biologiczne podstawy radioterapii. Akademia Górniczo-Hutnicza im. St. Staszica w Krakowie, Kraków 2001: 49-57.
10. Maciejewski B., Tarnawski R., Skłodowski K.: Częstość i kinetyka ostrych i późnych odczynów popromiennych w zdrowych tkankach w przyspieszonej i hiperfrakcjonowanej radioterapii. W: Maciejewski B., Tarnawski R., Skłodowski K. (red.): Model wskaźników dawki-czasu w radioterapii. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice 1995: 25-45.
11. Maciejewski B.: Tolerancja zdrowych tkanek w radioterapii nowotworów. Odczyny popromienne. Wyd. Centrum Onkologii, Gliwice 1991.
12. Dorr W., Hendry J.H.: Consequential late effects in normal tissues. *Radiother. Oncol.* 2001; 61: 223-231.
13. Maciejewski B.: Kierunki rozwoju radioterapii: szara (GRAY) czy błękitna (BLUE) perspektywa? *Nowotwory* 1997; 47: 467-482.
14. Alert J., Jimenez J., Beldarrain L. i wsp.: Complications from irradiation of carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol. Oncol.* 1980; 19: 13-15.
15. Eifel P.J., Levenback C., Wharton J.T., Oswald M.J.: 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.
16. Lanciano R.M., Martz K., Montana G.S., Hanks G.E.: Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. A patterns of care study. *Cancer* 1992; 69: 2124-2130.
17. Perez C.A., Grigsby P.W., Castro-Vita H., Lockett M.A.: Carcinoma of the uterine cervix. II. Lack of impact of prolongation of overall treatment time on morbidity of radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 34: 3-11.
18. Rembielak A., Białas B., Rutkowski T. i wsp.: Evaluation of MDR brachytherapy and teletherapy results in patients with advanced cervical cancer. *Nowotwory* 2000; 50: 353-356.
19. Jeremic B., Djuric L.J., Mijatovic L.J.: Severe late intestinal complications after abdominal and/or pelvic irradiation with high energy photon beams. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1991; 3: 100-104.
20. Boyle P., Maisonneuve P., Autier P.: Update on cancer control in women. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2000; 70: 263-303.

## WNIOSKI

1. Nie stwierdzono istotnej różnicy częstości występowania i stopnia nasilenia ostrych odczynów popromiennych w zależności od metody i rodzaju pierwiastka zastosowanego w brachyterapii.
  2. Stwierdzono istotnie częstsze występowanie późnych odczynów popromiennych wśród pacjentów, u których w brachyterapii stosowano ręczny *afterloading* z użyciem radu w porównaniu z chorymi, u których stosowano automatyczny *afterloading* z użyciem cezu.
  3. Stwierdzono istotnie częstsze występowanie wczesnych i późnych odczynów popromiennych w jelicie grubym niż w pęcherzu moczowym, niezależnie od metody i rodzaju pierwiastka zastosowanego w brachyterapii.
  4. Stwierdzono istotnie częstsze występowanie późnego odczynu popromiennego w jelicie grubym wśród chorych, u których w brachyterapii stosowano ręczny *afterloading* z użyciem radu w porównaniu z pacjentami, u których stosowano automatyczny *afterloading* z użyciem cezu.
- 
21. Montana G.S., Fowler W.C., Varia M.A. i wsp.: Analysis of results of radiation therapy for stage IB carcinoma of the cervix. *Cancer* 1987; 60: 2195-2200.
  22. Mumber M.P., Greven K.M., Haygood T.M.: Pelvic insufficiency fractures associated with radiation atrophy: clinical recognition and diagnostic evaluation. *Skeletal Radiol.* 1997; 26: 94-99.
  23. Perez C.A., Grigsby P.W., Lockett M.A. i wsp.: Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 44: 855-866.
  24. Fujikawa K., Yamamichi F., Nonomura M. i wsp.: Spontaneous rupture of the urinary bladder is not a rare complication of radiotherapy for cervical cancer: report of six cases. *Gynecol. Oncol.* 1999; 73: 439-442.
  25. Esche B.A., Crook J.M., Horiot J.C.: Dosimetric methods in the optimization of radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987; 13: 1183-1192.
  26. Jung H., Beck-Bornholdt H.P., Svoboda V. i wsp.: Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother. Oncol.* 2001; 61: 233-246.
  27. Sismondi P., Sinistrero G., Zola P. i wsp.: Complications of uterine cervix carcinoma treatments: The problem of uniform classification. W: Mould R.F. (red.): *Brachytherapy 2*, Nucletron, 1988; 349-356.
  28. Yeoh E., Horowitz M., Russo A. i wsp.: A retrospective study of the effects of pelvic irradiation for carcinoma of the cervix on gastrointestinal function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 26: 229-237.