

Ryszard Krynicki<sup>1</sup>, Piotr Raczyński<sup>2</sup>, Mariusz Bidziński<sup>1</sup>,  
Grzegorz Panek<sup>1</sup>, Krzysztof Gawrychowski<sup>1</sup>,  
Bogusław Lindner<sup>1</sup>, Joanna Jońska<sup>1</sup>

Received: 02.05.2005

Accepted: 03.06.2005

Published: 30.06.2005

## The comparison of treatment results in cervical cancer stage IIIB patients using different radiation techniques

Porównanie wyników leczenia raka szyjki macicy w IIIB stopniu zaawansowania w zależności od zastosowanych technik radioterapii

Сравнение результатов лечения рака шейки матки в третьей Б степени развития в зависимости от применяемой техники радиотерапии

<sup>1</sup> Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik: doc. dr hab. med. M. Bidziński

<sup>2</sup> Klinika Położnictwa i Ginekologii. Instytut Matki i Dziecka w Warszawie. Kierownik: doc. dr hab. med. K. Niemiec  
Correspondence to: Ryszard Krynicki, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: (0\*22) 546 23 96.

Source of financing: Department own sources

### Summary

**Introduction:** Radiation plays a major role in the management of gynaecological malignancies. Usually, the treatment involves the combination of external-beam and intracavitary irradiation. The external-beam radiation therapy causes the shrink of tumour mass and delivers the conditions to brachytherapy at the same time. The tumour geometry improvement enables the optimal dose distribution during brachytherapy. In the cases where the conditions to brachytherapy are not obtained, the external-beam irradiation is continued, limited only to the area of genital organ with the tumour. **The aim of this paper:** The comparison of treatment results of advanced cervical cancer depending on the radiation techniques used (external-beam irradiation only vs combination of external-beam and intracavitary radiation), as well as the analysis of factors influencing on survivals. **Material and method:** The analysis involved 387 patients with cervical cancer stage IIIB, treated with radiotherapy in the Department of Gynaecological Oncology, Memorial Cancer Centre, Warsaw. All patients had external-beam irradiation up to the dose of 44-50 Gy as the first step of treatment. Brachytherapy was conducted in 246 (64%) patients. The dose of 45 Gy was delivered to the point A. In the remaining group of 141 (36%) patients, the external-beam irradiation was continued to the total dose of 54-62 Gy. **Results:** The significantly worse survivals were obtained in the group of patients, who were irradiated from external fields only, without brachytherapy. The 5-years survivals were 31% and 56%, respectively. Moreover, the factors significantly influencing on survivals appeared to be: total dose ( $p=0.00285$ ), tumour size ( $p=0.00594$ ), haemoglobin level ( $p=0.00042$ ), patients general condition ( $p=0.045$ ) and concomitant coronary heart disease ( $p=0.034$ ). **Conclusions:** The total dose delivered to the tumour shows the determining effect on the radiation treatment results in cervical cancer. In patients with no optimal conditions to brachytherapy obtained, the dose should be increased with using conformal radiotherapy, up to the values on the level acceptable for the risk of late radiation-induced complications.

**Key words:** cervical cancer, external-beam radiotherapy, brachytherapy, boost, the treatment results

### Streszczenie

**Wstęp:** Radioterapia odgrywa bardzo ważną rolę w leczeniu nowotworów ginekologicznych. Zwykle stosuje się połączenie napromieniania z pól zewnętrznych z brachyterapią. Teleterapia powoduje zmniejszenie objętości guza i tym samym stwarza warunki do brachyterapii. Poprawa geometrii guza zapewnia optymalny rozkład dawki z brachyterapii. W przypadku nieuzyskania odpowiednich warunków do brachyterapii kontynuowane jest napromienianie z pól zewnętrznych ograniczonych do obszaru wyłącznie narządu rodnego z guzem nowotworowym. **Cel pracy:** Porównanie wyników leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy w zależności od zastosowanych metod radioterapii (tylko teleradioterapia vs tele- i brachyterapia) oraz analiza czynników wpływających na przeżycia. **Materiał i metoda:** Analizą objęto 387 chorych na raka szyjki macicy w IIIB stopniu zaawansowania leczonych napromienianiem w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych

Kobięcych w Warszawie. Wszystkie pacjentki w pierwszym etapie leczenia napromieniane były z pól zewnętrznych do dawki 44-50 Gy. Brachyterapię przeprowadzono u 246 (64%) kobiet. Podano dawkę 45 Gy na punkt A. U pozostałych 141 (36%) kobiet kontynuowano napromienianie z pól zewnętrznych zmniejszone do dawki całkowitej 54-62 Gy. **Wyniki:** Znamienne gorsze przeżycia uzyskano w grupie chorych, które napromieniane były jedynie wiązkami z zewnątrz bez brachyterapii. Pięcioletnie przeżycia wynosiły odpowiednio 31% i 56%. Ponadto czynnikami znamienne wpływającymi na przeżycia okazały się: dawka całkowita ( $p=0,00285$ ), wielkość guza ( $p=0,00594$ ), poziom hemoglobiny ( $p=0,00042$ ), stan ogólny chorych ( $p=0,045$ ) oraz obciążenia chorobą wieńcową ( $p=0,034$ ). **Wnioski:** Na wyniki leczenia napromienianiem raka szyjki macicy decydujący wpływ ma dawka całkowita. U chorych, u których brak jest warunków do brachyterapii, należy dążyć do podwyższenia dawki z wykorzystaniem radioterapii konformalnej do wartości na poziomie akceptowalnym dla ryzyka późnych powikłań popromiennych.

**Słowa kluczowe:** rak szyjki macicy, teleradioterapia, brachyterapia, *boost*, wyniki leczenia

## Содержание

**Введение:** Радиотерапия (лучевая терапия) играет очень важную роль в процессе лечения гинекологических новообразований. Обычно применяется сочетание облучения из внешних полей и брахитерапии. Телетерапия (дистанционная лучевая терапия) способствует уменьшению объема опухоли и тем самым создает условия для брахитерапии. Улучшение геометрии опухоли гарантирует оптимальное определение дозы при брахитерапии. В том случае, когда нет возможности для создания соответствующих условий проведения брахитерапии, продолжается облучение из внешних полей, ограниченной поверхности исключительно полового органа с опухолью новообразования. **Цель работы:** Сравнение результатов лечения развивающегося рака шейки матки в зависимости от применяемых методов радиотерапии (только телерадиотерапия или теле- и брахитерапия), а также анализ факторов способствующих сохранению жизни (выживанию). **Материал и метод:** Анализировались данные 387 больных страдающих раком шейки матки в третьей Б степени развития, которые лечились при использовании облучения в Клинике Новообразований Женских Половых Органов в Варшаве. Все больные в течение первого этапа лечения облучались из внешних полей до уровня дозы 44-50 Гй. Брахитерапия была проведена у 246 больных (64%). Применялась доза 45 Гй на пункт А. У остальных 141 больных (36%) продолжалось облучение из внешних полей уменьшенных до полной дозы 54-62 Гй. **Результаты:** Отличительно худшие результаты были отмечены в группе больных, которые облучались исключительно внешними пучками лучей без брахитерапии. Пятилетний период выживания отмечался соответственно в 31% и 56%. Кроме того, факторами характерно влияющими на период выживания оказались: полная доза ( $p=0,00285$ ), величина опухоли ( $p=0,00594$ ), уровень гемоглобина ( $p=0,00042$ ), общее состояние больных ( $p=0,045$ ), а также обремененность коронарной болезнью ( $p=0,034$ ). **Выводы:** На результаты лечения рака шейки матки при использовании облучения решающее значение имеет уровень полной дозы. У больных, у которых нет условий для брахитерапии, необходимо стремиться к увеличению дозы при использовании конформальной радиотерапии до величины на уровне, который одобряется для риска возможных осложнений после облучения.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, телерадиотерапия (дистанционная кюри-терапия), брахитерапия, бустер (активатор), результаты лечения

## INTRODUCTION

Radiation therapy plays a very important role in the management of gynaecological malignancies. Among cervical cancer patients, it is the only and primary treatment for those having advanced disease<sup>(1,2)</sup>. The combination of external-beam and intracavitary irradiation is usually used<sup>(3)</sup>. The proper radiation techniques in both external beam and in brachytherapy are very important in achieving excellent local control and cure rates without increasing complications. However, the treatment results and success of radiation depends on a careful and proper balance between external-beam therapy and brachytherapy, optimizing the dose to tumour

## WSTĘP

W leczeniu nowotworów ginekologicznych radioterapia odgrywa bardzo ważną rolę. Jest to jedyna metoda leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy<sup>(1,2)</sup>. Zwykle stosuje się połączenie dwóch metod: napromienianie z pól zewnętrznych i brachyterapię<sup>(3)</sup>. Zastosowanie odpowiednich technik zarówno w teleterapii, jak i brachyterapii wywiera ogromny wpływ na osiągnięcie lepszych wyników leczenia, bez jednoczesnego wzrostu powikłań. Jednak wyniki leczenia z zastosowaniem radioterapii wynikają też z odpowiedniego doboru dawki pomiędzy napromienianiem z pól zewnętrznych i brachyterapią w celu osiągnięcia optymal-

and normal tissue, and overall duration of treatment<sup>(4-6)</sup>. In patients having locoregional advanced cervical carcinoma or bulky tumours of vaginal portion, the external-beam irradiation is used as a first step followed by brachytherapy. The purpose of external-beam therapy is to shrink bulky endocervical tumours and infiltrations decreasing their volume in order to prevent optimal brachytherapy. The improvement of tumour geometry by shrinking exocervical tumours as well as anatomy improvement guarantees the optimal dose distribution during brachytherapy. However, there are some cases when the proper conditions to deliver brachytherapy as a second step are not obtained after the dose of 45-50 Gy was delivered; then the external-beam radiation is continued but limited only to genital organ with neoplastic tumour, so-called "boost".

### SUBJECT

The purpose of this paper was to compare the results of treatment of locally advanced cervical cancer in patients treated with external-beam therapy in combination with brachytherapy to the patients treated only with external-beam radiation. The secondary purpose was the analysis of factors influencing on survival.

### MATERIAL AND METHOD

387 patients with cervical cancer stage IIIB, treated with radiation in Department of Gynaecological Oncology, Memorial Cancer Centre, Warsaw, between 1996-2000, were subjected to retrospective analysis. The patients age was from 18 to 83 years (the average 56 years). The histopathological examination was the base to diagnose cervical cancer. The squamous cell carcinoma was found in 360 patients; adenocarcinoma was confirmed in 27 cases. The FIGO staging from 1987<sup>(7)</sup> was determined on the base of gynaecological and rectal examination, trans-abdominal and trans-vaginal sonography, urography, chest X-ray, as well as complete blood count and biochemistry. While establishing the FIGO stage, neither computed tomography nor magnetic resonance imaging were routinely used.

In the cases of extensive disease involving the anterior or posterior vaginal walls, the cystoscopy or proctoscopy were performed, respectively. In all patients, the initial step of therapy was the external-beam irradiation to the pelvis minor area involving the regional lymph nodes and the reproductive organ. The X 4, 6, 9 and 15 MeV photons were used; or  $\gamma$  Co<sup>60</sup> irradiation was also delivered as either the four-field technique ("box"), or the two-field technique (anterior/posterior). The overall doses are 44-50 Gy fractionated 5 times a week, 2 Gy per fraction, delivered in 22-25 fractions, respectively. The optimal conditions to brachytherapy after completion of external-

nej dawki na guz z jednoczesnym oszczędzeniem tkanek otaczających w odpowiednim całkowitym czasie leczenia<sup>(4-6)</sup>. U chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą lub z dużym naciekiem części pochwowej stosuje się w pierwszym etapie napromienianie z pól zewnętrznych, a następnie brachyterapię. Teleterapią powinno uzyskać się zmniejszenie objętości guza – w przypadku dużego nacieku, w celu stworzenia odpowiednich warunków do przeprowadzenia brachyterapii. Poprawa geometrii guza poprzez zmniejszenie nacieków egzofitycznych i poprawa warunków anatomicznych zapewniają optymalny rozkład dawki w trakcie brachyterapii. Jednak zdarza się tak, że po dawkach 45-50 Gy nie uzyskuje się odpowiednich warunków do przeprowadzenia w drugim etapie brachyterapii i wówczas kontynuowane jest napromienianie z pól zewnętrznych ograniczonych tylko do narządu rodnegoz guzem nowotworowym (tzw. *boost*).

### CEL PRACY

Celem pracy było porównanie wyników leczenia zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy u chorych leczonych teleradioterapią w połączeniu z brachyterapią z grupą pacjentek, u których zastosowano tylko napromienianie wiązkami z pól zewnętrznych, oraz analiza czynników prognostycznych wpływających na przeżycia.

### MATERIAŁ I METODA

Retrospektywnej analizie poddano 387 chorych na raka szyjki macicy w IIIB stopniu klinicznego zaawansowania wg FIGO leczonych napromienianiem w latach 1996-2000 w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie. Wiek chorych wynosił od 18 do 83 lat (średnia 56 lat). Podstawą rozpoznania raka szyjki macicy było badanie histopatologiczne. U 360 kobiet stwierdzono raka płaskonabłonkowego, natomiast u 27 pacjentek – raka gruczołowego. Stopień klinicznego zaawansowania ustalano wg klasyfikacji FIGO z 1987 roku<sup>(7)</sup> na podstawie badania ginekologicznego, ultrasonograficznego jamy brzusznej i sondą transwaginalną, urografii, badania radiologicznego klatki piersiowej oraz morfologii i biochemii. W ocenie stopnia zaawansowania nie stosowano w sposób rutynowy tomografii komputerowej ani rezonansu magnetycznego.

W przypadku naciekania przedniej lub tylnej ściany pochwy wykonywano odpowiednio cystoskopię lub rektoskopię. U wszystkich chorych w pierwszym etapie leczenia zastosowano teleradioterapię na obszar miednicy mniejszej z objęciem napromienianiem regionalnych węzłów chłonnych i narządu rodnegoz guzem nowotworowym (tzw. *box*), lub dwóch pól przeciwnych (przód-tył). Dawki całkowite to 44-50 Gy frakcyj-

beam radiation were obtained in 246 (64%) patients. In these patients the brachytherapy technique was delivered with the use of caesium sources (Cs-137); the dose of 45 Gy to the point A was delivered in two steps every two weeks. In some cases, the brachytherapy was used during the external-beam irradiation. In the remaining group of 141 (36%) of patients with no conditions to brachytherapy obtained, the irradiation was continued but from the decreased external fields limited to the genital organ with the neoplastic infiltration, so-called "boost". The external-beam irradiation was continued up to the overall dose of 54-62 Gy (the mean value 58 Gy).

The tumour response to the irradiation as well as bowel and bladder effects of radiation were evaluated once a week during therapy; after the completion of therapy, the late complications of radiations were evaluated during every follow-up visit. The radiations injuries were evaluated according to RTOG/EORTC scales and classified as minor and major complications.

The influence of independent variables on the irradiation therapy results was determined with the proportional Cox hazard ratio. The following factors were included into the multivariate analysis: the type radiation used (external-beam irradiation vs combination of external-beam and brachytherapy), total doses, overall treatment duration, interruptions in irradiation, haemoglobin level, tumour size, Karnofski performance status and concomitant diseases. The factors mentioned above were analysed with the Statistica program. The statistical significances on the level of  $p < 0.05$  were analysed with the  $\chi^2$  and F-Cox tests. The survival curves were determined with the Kaplan-Meier method.

## RESULTS

The type of radiation therapy used showed the deciding influence on survivals in the analysed group of 387 patients with cervical cancer stage IIIB. Within the group of patients treated with the external-beam irradiation the survivals were significantly worse ( $p < 0.00042$ ,  $\chi^2 = 12.44232$ ) comparing to the group treated with the combination of external-beam radiation and brachytherapy. The 5-years survivals were 31% and 56%, respectively. Moreover, the factors, that significantly influenced on survivals, appeared to be: total dose ( $p = 0.00285$ ,  $\chi^2 = 8.90$ ), tumour size ( $p = 0.00594$ ,  $\chi^2 = 11.657$ ), haemoglobin level ( $p = 0.00042$ ,  $\chi^2 = 12.4432$ ), performance status ( $p = 0.045$ ,  $\chi^2 = 2.6759$ ). Among the concomitant diseases, only coronary heart disease appeared to statistically significantly influence on survivals ( $p = 0.034$ ,  $\chi^2 = 4.2431$ ). The significantly worse survivals were found within the group treated with external-beam irradiation only, with tumours more than 4 centimetres in diameter, haemoglobin level less than 10 mg%, performance status above 2 according to Karnofski scale, concomitant coronary heart disease.

nowane 5 razy w tygodniu po 2 Gy na frakcję, podawane odpowiednio w 22-25 frakcjach. Warunki do brachyterapii po napromienianiu z zewnątrz uzyskano u 246 (64%) chorych. U tych pacjentek w drugim etapie leczenia zastosowano brachyterapię z wykorzystaniem źródeł cezowych (Cs-137), podając w 2 etapach w odstępach dwutygodniowych dawkę 45 Gy na punkt A. W kilku przypadkach brachyterapię zastosowano w trakcie teleterapii. W pozostałej grupie 141 (36%) chorych, w której brak było warunków do brachyterapii, kontynuowano napromienianie ze zmniejszonych pól zewnętrznych ograniczonych do narządu rodowego z naciekiem nowotworowym, tzw. *boost*. Napromienianie wiązkami z zewnątrz kontynuowano do dawki całkowitej 54-62 Gy (średnio 58 Gy).

Odpowiedź guza na napromienianie i odczyny popromienne jelit oraz pęcherza moczowego w trakcie napromieniania oceniano jeden raz w tygodniu, a po zakończeniu leczenia odczyny późne oceniano podczas każdego badania kontrolnego. Odczyny popromienne oceniano wg skali RTOG/EORTC, dzieląc je na lekkie oraz ciężkie. Wpływ zmiennych niezależnych na wyniki leczenia napromienianiem badano metodą proporcjonalnego hazardu Coxa. Do analizy wielowariantowej włączono następujące czynniki: rodzaj zastosowanego napromieniania (tylko teleradioterapia vs tele- i brachyterapia), dawki całkowite, całkowity czas leczenia, przerwy w napromienianiu, poziom hemoglobiny, wielkość guza, stopień sprawności wg Karnofskiego i choroby współistniejącej. Powyższe czynniki analizowano, wykorzystując program komputerowy Statistica. Istotności statystyczne na poziomie  $p < 0,05$  poddano analizie testem  $\chi^2$  i F-Coxa. Krzywe przeżycia określano metodą Kaplana-Meyera.

## WYNIKI

W analizowanej grupie 387 chorych na raka szyjki macicy w IIIB stopniu klinicznego zaawansowania rodzaj zastosowanego leczenia napromienianiem miał decydujący wpływ na przeżycia. W grupie kobiet, u których zastosowano tylko napromienianie wiązkami z zewnątrz, przeżycia pacjentek były znamienne gorsze ( $p < 0.00042$ ,  $\chi^2 = 12,44232$ ) w porównaniu z grupą chorych, u których zastosowano teleradioterapię z brachyterapią. Przeżycia 5-letnie wynosiły odpowiednio w obu grupach 31% i 56%. Ponadto czynnikami znamienne wpływającymi na przeżycia okazały się: dawka całkowita ( $p = 0,00285$ ,  $\chi^2 = 8,90$ ), wielkość guza ( $p = 0,00594$ ,  $\chi^2 = 11,657$ ), poziom hemoglobiny ( $p = 0,00042$ ,  $\chi^2 = 12,4432$ ), stopień sprawności ( $p = 0,045$ ,  $\chi^2 = 2,6759$ ). Z chorób współistniejących jedynie choroba wieńcowa okazała się statystycznie znamienne wpływać na przeżycia ( $p = 0,034$ ,  $\chi^2 = 4,2431$ ). Znamienne gorsze przeżycia wykazano w grupie kobiet napromienianych tylko wiązkami z zewnątrz, z dużymi guzami powyżej 4 cm, poziomem he-

The late bladder and intestines complications of pelvic radiation therapy were also analysed. The higher percentage of intestines complications was found within the group of patients treated with the combination of external-beam and brachytherapy comparing to the group irradiated with external beams only. This percentage was 5.6% and 2.27% in both groups, respectively. No significant differences were found between both groups as far as bladder late complications are concerned.

## DISCUSSION

The main assumption of external-beam and intracavitary irradiation is such combination of these two techniques that optimizes the ratio of tumour control to treatment complications. In the first step of irradiation the external-beam radiation therapy is usually used to shrink bulky tumours, to improve tumour geometry and deliver the optimal dose distribution during brachytherapy at the same time. The first step of treatment with brachytherapy should be used as soon as the proper conditions will be obtained connected with the response to the treatment. The dose of 40 to 50 Gy is usually required in large tumours<sup>(2,6,8,9)</sup>. The special attention should be paid to the fact that external-beam irradiation above 50 Gy is critical dose for surrounding tissues – mainly intestines, and causes the higher risk of radiation-induced complications. Although the external-beam irradiation plays the main role in the tumour cells destruction within the whole pelvis area and improves the tumour geometry, delivering of too high external-beam radiation dose may effect on relative increase of complications number<sup>(10,11)</sup>. Considering this risk, we did not exceed the dose of 50 Gy from external-beam irradiation, and the average dose was 46 Gy. However, the overall dose was increase up to 62 Gy from limited fields in case where the optimal conditions for brachytherapy in the second treatment step. The multivariate analysis results showed that the most important factor that statistically significantly influences on treatment results is the total dose delivered to the neoplastic tumour. Marcial et al.<sup>(2)</sup> suggests that the minimal dose delivered from the limited fields (“boost”) should be at least 65 Gy. Our carefulness in the total dose escalation resulted from the lack of possibilities to routine use CT scans for 3D treatment planning during that time, as well as from the fear to increase the risk of late complications. These facts influenced on the treatment results within this group of patients; the results appeared to be statistically worse from the results of patients treated with brachytherapy in the second step. The importance of brachytherapy in the treatment of cervical cancer should not be underestimated. The ideal placement of uterine tandem and vaginal ovoids produces a pear-shaped isodose distribution, delivering a high-radiation dose to the cervix and paracervical tissues and reduced dose to the rectum and bladder. The

moglobiny poniżej 10 mg%, w stopniu sprawności powyżej 2 wg skali Karnofskiego, obciążonych dodatkowo chorobą wieńcową.

Analizowano także późne powikłania popromienne ze strony jelit i pęcherza moczowego. Stwierdzono wyższy odsetek powikłań jelitowych w grupie chorych leczonych tele- i brachyterapią w porównaniu z grupą, która napromieniana była tylko wiązkami z zewnątrz. Odsetek ten w obu grupach wynosił odpowiednio 5,6% i 2,27%. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w obu grupach badanych w zakresie późnych powikłań ze strony pęcherza moczowego.

## DYSKUSJA

Głównym założeniem leczenia napromienianiem z pól zewnętrznych i brachyterapią jest takie połączenie obydwu metod, by zapewnić podanie odpowiedniej dawki na guz przy zmniejszeniu ryzyka powikłań związanych z tym leczeniem. W pierwszym etapie napromieniania stosuje się zwykle teleterapię, która ma na celu zmniejszenie objętości guza i poprawienie jego geometrii, a tym samym zapewnienie optymalnego rozkładu dawki w trakcie brachyterapii. Pierwszy etap leczenia z zastosowaniem brachyterapii powinien być zastosowany tak szybko, jak szybko będą stworzone do tego warunki związane z odpowiedzią guza na leczenie. W dużych guzach wymaga to z reguły podania dawki 40 do 50 Gy<sup>(2,6,8,9)</sup>. Należy mieć na uwadze fakt, że zastosowanie napromieniania z pól zewnętrznych powyżej 50 Gy jest dawką krytyczną dla tkanek otaczających, głównie jelit, i prowadzi do wzrostu ryzyka powikłań popromiennych. Choć napromienianie z pól zewnętrznych odgrywa główną rolę w niszczeniu komórek guza w obszarze całej miednicy i poprawia geometrię guza, podanie zbyt wysokiej dawki z pól zewnętrznych może wpłynąć na relatywny wzrost powikłań<sup>(10,11)</sup>. Biorąc to ryzyko pod uwagę, w naszym materiale nie przekraczaliśmy dawki 50 Gy z pól zewnętrznych, a średnia dawka wynosiła 46 Gy. Jednak w przypadkach braku odpowiednich warunków do zastosowania brachyterapii w drugim etapie leczenia podwyższano dawkę całkowitą ze zmniejszonych pól do 62 Gy. W analizie wielowariantowej okazało się, że decydującym czynnikiem statystycznie znaczącym wpływającym na wyniki leczenia jest dawka całkowita, jaką otrzymuje nowotwór. Marcial i wsp.<sup>(2)</sup> sugerują, że minimalna dawka podawana z ograniczonych pól, tzw. *boostu*, powinna wynosić co najmniej 65 Gy. Nasza ostrożność w eskalacji dawki całkowitej wynikała z braku możliwości rutynowego zastosowania tomografii komputerowej do planowania leczenia w systemie 3D w tamtych latach, jak również z obawy przed wzrostem ryzyka późnych powikłań. Wpłynęło to na wyniki leczenia w tej grupie chorych, które okazały się statystycznie gorsze od wyników kobiet, u których zastosowano w drugim etapie leczenia brachyterapię.

treatment should be such adjusted so that at least 85 Gy to the point A could be delivered from external-beam radiation and brachytherapy<sup>(12-15)</sup>. With the proper position of applicators, the dose delivery of 75 Gy to the referential point in the bladder and 70 Gy in the rectum, should be sufficient enough without the risk of late radiation-induced complications. It is essential to begin brachytherapy as soon as the conditions allow, because the prolonging of treatment duration in radiotherapy is bad prognostic factor effecting the treatment results<sup>(16,17)</sup>. Within the analysed material, the influence of overall treatment duration on survivals were not shown, however, the brachytherapy dose appeared to be statistically significant. The doses delivered to the point A from external-beam and intracavitary irradiations varied between 80 and 90 Gy, so within the limits used in other centres. The most of patients started the fraction of brachytherapy during external-beam therapy or, at the latest, 2-3 weeks after its completion.

The remaining analysed factors, such as: tumour size, haemoglobin level, performance status or concomitant diseases statistically significantly influenced on survivals; this fact found confirmation in the literature data from many years<sup>(18-20)</sup>.

Concluding, the presented paper confirmed that there are certain prognostic factors determining the tumour

Rola brachyterapii w leczeniu raka szyjki macicy nie może być niedoceniana. Poprawne ułożenie sondy w jamie macicy i aplikatorów pochwowych wiąże się z rozkładem izodoz w kształcie gruszki, prowadząc do podania wysokiej dawki na szyjkę macicy i tkanki przyszyjkowe i obniżając wysokość dawki podanej na pęcherz i odbytnicę. Uważa się, że należy przeprowadzić leczenie tak, aby podać z tele- i brachyterapii co najmniej 85 Gy na punkt A<sup>(12-15)</sup>. Przy poprawnym ułożeniu aplikatorów podanie dawki 75 Gy na punkt referencyjny w pęcherzu moczowym i 70 Gy w *rectum*, powinno być wystarczające, bez wzrostu ryzyka późnych powikłań popromiennych. Istotne jest, by brachyterapię rozpoczynać najszybciej, jak na to pozwalają warunki, gdyż przedłużanie czasu leczenia w radioterapii jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym wpływającym na wyniki leczenia<sup>(16,17)</sup>. W analizowanym przez nas materiale nie wykazano wpływu całkowitego czasu leczenia na przeżycia, natomiast istotna statystycznie okazała się dawka z brachyterapii. Dawki podawane na punkt A z tele- i brachyterapii wahały się w przedziale od 80 do 90 Gy, a więc w granicach stosowanych w innych ośrodkach. Większość chorych rozpoczęła pierwszy etap brachyterapii jeszcze w trakcie teleterapii lub najpóźniej 2-3 tygodnie po jej zakończeniu. Pozostałe analizowane czynniki prognostyczne, takie jak: wielkość guza, poziom hemoglobiny, stopień sprawno-

## NOWOCZESNA CYTOLOGIA

### Cervex-Brush®

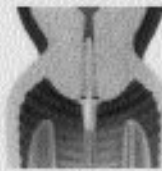


Cervex-Brush  
Bezpieczne pobranie  
materiału ectocercivalnego,  
endocercivalnego i ze strefy  
transformacji

#### Zalety szczoteczki Cervex-Brush®

- ◊ Rozmazy bogatokomórkowe wysokiej jakości
- ◊ Najwyższy odsetek rozmazów nie wymagających ponownego pobrania
- ◊ Najniższy odsetek rozmazów fałszywie ujemnych
- ◊ Łatwość pobierania materiału i oceny
- ◊ Preferowany w standaryzacji badań profilaktycznych na raka szyjki macicy

### EndoCervex-Brush®



EndoCervex-Brush  
Bezpieczne pobranie  
materiału cytologicznego  
z kanału szyjki macicy

#### Zalety szczoteczki EndoCervex-Brush®

- ◊ Przyjazna pacjentce szczoteczka z tworzywa sztucznego bez tradycyjnego drucika w kombinacji z nylonem
- ◊ Dzięki miękkim zakończeniom włosków przyrząd nie powoduje zniszczenia komórek
- ◊ Elastyczna szczoteczka zaopatrzona w specjalną końcówkę zmniejszającą ryzyko uszkodzenia tkanki oraz obrączkę zabezpieczającą przed wnikięciem przyrządu do endometrium

PRODUKT UCZESTNICZY W PROGRAMIE MODELOWEGO SKRYNINGU RAKA SZYJKI MACICY W POLSCE

PRODUKT POWSZECHNIE UŻYWANY W CYTOLOGII KONWENCJONALNEJ I NOWOCZESNEJ METODZIE JEDNOWARSTWOWEGO BADANIA CYTOLOGICZNEGO



**ROVERS POLSKA Sp. z o.o.** 05-500 Piaseczno ul. Świętojańska 9  
Tel. [+48 22] 737 11 95 Fax [+48 22] 737 11 96 e-mail: info@rovers.com.pl http://www.rovers.com.pl

response to the external-beam irradiation may be different in the same clinical stage IIIB. The tumour size, the infiltration character, the haemoglobin level and tumour hypoxia at the same time decide on this response. As Markowska et al.<sup>(21)</sup> suggests, the attention may be paid to the hypoxia markers in cervical cancer as a prognostic factor, that may modify radiation therapy. Dunst et al.<sup>(22)</sup> also showed, that in patients with cervical cancer stage IIB-IVA, the supplementation with the folic acid may effect the radiotherapy results through the reduction of IGF-II, VEGF, EGF-R and IGF-IR. The determining significance, as mentioned, shows also the overall dose delivered to the tumour. However, the other centres experiences show that the exceed of the dose of 50 Gy from the external-beam irradiation to the pelvis area causes the very clear increase if complications risk. Nowadays, with the possibilities of routine CT use in the planning 3D systems, the use of accelerators with collimators for using shields, it is possible to escalate the tumour dose with the significant dose reduction for healthy surrounding tissues, and to decrease the risk of intestinal complications at the same time<sup>(6)</sup>.

## CONCLUSIONS

1. The total dose delivered to the tumour shows the most determining effect on the radiation treatment results in cervical cancer, clinical stage IIIB.
2. In patients with no optimal conditions to brachytherapy obtained, the dose should be increased with using conformal radiotherapy, up to the values on the level acceptable for the risk of late radiation-induced complications.

## BIBLIOGRAPHY: PIŚMIENNICTWO:

1. Brady L.W., Rotman M., Calvo A.: New advances in radiation oncology for gynecologic cancer. *Cancer* 1993; 71 (supl. 4): 1652-1659.
2. Marcial V.A., Marcial L.V.: Radiation therapy of cervical cancer. New developments. *Cancer* 1993; 71 (supl. 4): 1438-1445.
3. Rotmensch J., Connell P.P., Yamada D. i wsp.: One versus two intracavitary brachytherapy applications in early-stage cervical cancer patients undergoing definitive radiation therapy. *Gynecol. Oncol.* 2000; 78: 32-38.
4. Perez C.A., Grigsby P.W., Castro-Vita H., Lockett M.A.: Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32: 1275-1288.
5. Perez C.A., Grigsby P.W., Chao K.S. i wsp.: Tumour size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 307-317.
6. Mundt A.J., Lujan A.E., Rotmensch J. i wsp.: Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with

ści czy choroby współistniejące, które okazały się statystycznie znamienne wpływać na przeżycia, są udokumentowane w piśmiennictwie<sup>(18-20)</sup>.

Reasumując, w przedstawionej publikacji wykazano istnienie pewnych czynników prognostycznych decydujących o tym, że w tym samym IIIB stopniu klinicznego zaawansowania odpowiedź guza na teleradioterapię może być różna. Decyduje o tym wielkość guza, charakter nacieku nowotworowego, poziom hemoglobiny, a tym samym niedotlenienie guza. Jak sugerują Markowska i wsp.<sup>(21)</sup>, może warto zwrócić uwagę na określanie markerów niedotlenienia w raku szyjki macicy jako czynnika prognostycznego, który może wpływać na modyfikację leczenia napromienianiem. Dunst i wsp.<sup>(22)</sup> wykazali także, że u kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniach IIB-IVA suplementacja kwasem foliowym może mieć wpływ na wyniki leczenia napromienianiem poprzez redukcję IGF-II, VEGF, EGF-R oraz IGF-IR (*insulin-like growth factor I receptor*). Decydujące znaczenie, jak już wspomniano, ma również dawka całkowita podana na guz nowotworowy. Jednak, jak wynika z doświadczeń innych ośrodków, po przekroczeniu dawki 50 Gy z pól zewnętrznych na obszar miednicy obserwuje się bardzo gwałtowny wzrost ryzyka powikłań. Dzisiaj przy możliwościach rutynowego zastosowania tomografii komputerowej do planowania leczenia w 3D, stosowania przyspieszaczy z kolimatorami wielolistkowymi do stosowania osłon, istnieje możliwość eskalacji dawki na guz ze znaczną redukcją dawki na tkanki zdrowe, a tym samym zmniejszenia ryzyka powikłań, głównie ze strony jelit<sup>(6)</sup>.

## WNIOSKI

1. Na wyniki leczenia napromienianiem raka szyjki macicy w IIIB stopniu klinicznego zaawansowania decydujący wpływ ma dawka całkowita, jaką otrzymuje nowotwór.
2. U chorych, u których brak jest warunków do brachyterapii, należy dążyć do podwyższania dawki z wykorzystaniem radioterapii konformalnej do wartości na poziomie akceptowalnym dla ryzyka późnych powikłań popromiennych.

gynecologic malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52: 1330-1337.

7. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Changes in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 263-264.
8. Barillot I., Horiot J.C., Maingon P. i wsp.: Impact on treatment outcome and late effects of customized treatment planning in cervix carcinomas: baseline results to compare new strategies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 189-200.

9. Lee S.W., Suh C.O., Chung E.J., Kim G.E.: Dose optimization of fractionated external radiation and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for FIGO stage IB uterine cervical carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52: 1338-1344.
10. Chun M., Kang S., Kil H.J. i wsp.: Rectal bleeding and its management after irradiation for uterine cervical cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58: 98-105.
11. Krynicki R., Lindner B., Jońska J. i wsp.: Analiza odczynów popromiennych jelit u chorych napromienianych na miednicę mniejszą w leczeniu raka szyjki macicy. *Gin. Onkol.* 2004; 2: 100-106.
12. Eifel P.J., Moughan J., Owen J. i wsp.: Patterns of radiotherapy practice for patients with squamous carcinoma of the uterine cervix: patterns of care study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43: 351-358.
13. Choy D., Wong L.C., Sham J. i wsp.: Dose-tumour response for carcinoma of the cervix: an analysis of 594 patients treated by radiotherapy. *Gynecol. Oncol.* 1993; 49: 311-317.
14. Perez C.A., Camel H.M., Kuske R.R. i wsp.: Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a 20-year experience. *Gynecol. Oncol.* 1986; 23: 127-140.
15. Teshima T., Inoue T., Ikeda H. i wsp.: High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Final results of Osaka University Hospital. *Cancer* 1993; 72: 2409-2414.
16. Fowler J.F., Lindstrom M.J.: Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 23: 457-467.
17. Petereit D.G., Sarkaria J.N., Chappelli R. i wsp.: The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32: 1301-1307.
18. Barillot I., Horiot J.C., Pigneux J. i wsp.: Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radioterapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38: 969-978.
19. Sakurai H., Mitsuhashi N., Takahashi M. i wsp.: Analysis of recurrence of squamous cell carcinoma of the uterine cervix after definitive radiation therapy alone: patterns of recurrence, latent periods, and prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50: 1136-1144.
20. Takeshi K., Katsuyuki K., Yoshiaki T. i wsp.: Definitive radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy for stage III carcinoma of the uterine cervix: retrospective analysis of prognostic factors concerning patient characteristics and treatment parameters. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 319-327.
21. Markowska J., Markowski M., Mądry R. i wsp.: Niedotlenienie w raku szyjki macicy a odpowiedź na leczenie. *Gin. Onkol.* 2005; 3: 9-14.
22. Dunst J., Kuhnt T., Strauss H.G. i wsp.: Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56: 778-787.

## Information for contributors!

In order to ensure a higher KBN and Index Copernicus score for our journal "Ginekologia Onkologiczna", we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors' **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Original paper should be preceded by an **abstract** counting **200-250 words**, while a review paper and case report should have abstracts **150-200 words** long. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: introduction, material and method, results and conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- **Original paper** should include the following sections: introduction, material and method, results, discussion, conclusions, references.
- **References** should be listed in the **order of appearance**.

Complete instructions for authors may be found on the page 75.

## Informacja dla autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Ginekologia Onkologiczna” wyższą indeksację KBN i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200-250 słów**, a poglądowa i kazuistyczna – **150-200 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.

Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 75.