

Powikłania radioterapii chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pochwy

Paweł Blecharz¹, Krzysztof Urbański¹, Marian Reinfuss²

W oparciu o dane piśmiennictwa oraz własne doświadczenia poddano analizie problem powikłań leczenia napromienianiem chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pochwy. Omówiono wczesne i późne reakcje popromienne, a szczególną uwagę poświęcono ciężkim, późnym powikłaniom radioterapii. Ze strony pochwy są to: dużego stopnia zwężenia, owrzodzenia, martwica oraz przetoki (pochwowo- odbytnicze, pochwowo-moczowodowe, pochwowo-pęcherzowe); ze strony jelit: zwężenia, owrzodzenia i perforacje. Porównano częstość ciężkich, późnych powikłań, stwierdzonych na przestrzeni ostatnich 30 lat w różnych ośrodkach radioterapii. Wykazano związek pomiędzy częstością tych powikłań, a zaawansowaniem procesu nowotworowego i wysokością dawki promieniowania.

Toxicity of radiotherapy patients with primary invasive vaginal carcinoma

We present the problem of the toxicity of radiotherapy in the treatment of primary invasive vaginal cancer basing on literature reviews and our own experience and discuss the prevalence of early and late radiation reactions. We especially put the stress on late severe toxicity, like severe vaginal stenosis, vaginal ulcerations, necrosis and rectovaginal, urethrovaginal and vesicovaginal fistulas. We have also compared the incidence of such complications in different radiotherapy centers over the last thirty years. It was possible to prove the influence of the tumor stage and the total radiation dose on the incidence of late severe toxicity reactions.

Słowa kluczowe: pierwotny inwazyjny rak pochwy, radioterapia, powikłania

Key words: primary invasive vaginal carcinoma, radiotherapy, toxicity

Radioterapia jest postępowaniem z wyboru u większości chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pochwy (*primary invasive vaginal carcinoma* – PIVC) [1-19]. Podstawową rolę odgrywa leczenie śródpochwowe, w postaci brachyterapii dojamowej i/lub śródtkankowej. W brachyterapii dojamowej używa się, jako źródeł promieniowania radioaktywnego, cezu (Cs-137) lub irydu (Ir-192); natomiast w brachyterapii śródtkankowej radioaktywnego złota (Au-198) lub jodu (J-125) jako implantów stałych oraz irydu (Ir-192) jako implantu czasowego. W przypadku zajęcia przez proces nowotworowy sklepień pochwy, leczenie śródpochwowe uzupełnia się sondą śródmaciczną [1, 4-7, 10, 20-23]. Wybrane chore na niezaawansowanego PIVC, z niewielkimi (do 0,5 cm), powierzchownymi zmianami nowotworowymi, mogą być poddane wyłącznie brachyterapii; u wszystkich pozostałych chorych leczenie

śródpochwowe uzupełniane jest teleradioterpią [6, 10, 16, 20, 21]. Rzadkość występowania powoduje, że wiele zagadnień dotyczących radioterapii chorych na PIVC jest przedmiotem kontrowersji; celem prezentowanej pracy jest analiza, w oparciu o dane piśmiennictwa oraz własne obserwacje, szeroko dyskutowanego problemu powikłań radioterapii w tej grupie chorych [1-4, 6, 9-11, 13, 14, 16-18, 20-22, 24-27].

Wczesną reakcją, na wysoką dawkę promieniowania, jest częściowa lub całkowita utrata nabłonka pochwy, szczególnie nasiloną w terenie bliskim źródłem promieniotwórczym, użytym w brachyterapii. Dochodzi do obrzęku, rumienia, złuszczenia wilgotnego i wreszcie zlewającego zapalenia śluzówki z lub bez owrzodzeń. Towarzyszą temu ostre odczyny popromienne o różnym nasileniu w narządach sąsiadujących z pochwą, a więc w pęcherzu, odbytnicy, moczowodach, w postaci: przewlekłych biegunek, częstomoczu, trudności i bólu przy oddawaniu moczu, a nawet krwawień z odbytnicy lub krwiomoczu [4, 13, 14, 21, 24, 26, 28]. Zmiany te zazwyczaj ustępują w trakcie 2-3 miesięcy od zakończenia napromieniowania, a ich nasilenie różni się w zależności od wielu czynników: dawki promieniowania, wieku

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej

² Zakład Radioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie

i stanu hormonalnego chorej, jej higieny osobistej, wielkości guza w pochwie, stopnia zaawansowania procesu nowotworowego chorób towarzyszących, ew. kojarzenia radio- i chemioterapii, itd.

U części chorych, niewydolność procesów naprawczych powoduje wystąpienie późnych powikłań radioterapii. W zakresie pochwy dochodzi do różnego stopnia zwłóknienia, atrofii i zwężenia narządu, teleangiektazji, a wskutek późnych zmian naczyniowych do powstania owrzodzeń i ognisk martwicy. Zwężenie lub skrócenie pochwy, utrata elastyczności, redukcja wilgotności, zwłóknienia okołopochwowe, powodują trudności w życiu seksualnym chorych. Powikłania popromienne w terenie narządów sąsiadujących z pochwą przejawiać się mogą:

- ze strony jelit i odbytnicy: długotrwałymi i uciążliwymi biegunkami, nawracającymi stanami zapalnymi, przewlekłymi krwawieniami i wreszcie zwężeniami jelit i odbytnicy;
- ze strony pęcherza moczowego: nawracającymi, uporczywymi zapaleniami śluzówki pęcherza, przewlekłą dysurią, częstomoczem i krwiomoczem;
- ze strony moczowodów: zwężeniami z postępującym wodonerczem.

Do najcięższych powikłań radioterapii chorych na PIVC należą: całkowite zamknięcie światła pochwy, martwica pochwy, niedrożność jelita cienkiego, perforacja ściany jelita oraz przetoki: pochwowo-odbytnicze, pochwowo-pęcherzowe, pochwowo-moczowodowe [2-4, 6-9, 11-14, 16-18, 20, 22, 24-26, 28-31].

Późne powikłania radioterapii rozwijają się zasadniczo w okresie od 6 miesięcy do 2 lat od napromieniania, średnio w okresie do 1 roku. Ponad 95% powikłań występuje w okresie pierwszych 5 lat, zdarzają się jednak ciężkie powikłania nawet po 16 latach od leczenia [4, 8]. Tabela I przedstawia dane piśmiennictwa dotyczące częstości występowania ciężkich powikłań radioterapii, wymagających, bądź to długotrwałego leczenia, w tym hospitalizacji, bądź też leczenia chirurgicznego.

Jak wynika z danych przedstawionych w Tabeli I, oraz innych danych piśmiennictwa, ciężkie powikłania radioterapii stwierdza się u 5-19% chorych [1-10, 12-19, 21, 23, 29, 32-40].

Część autorów podkreśla związek pomiędzy odsetkiem ciężkich powikłań popromiennych, a pierwotnym zaawansowaniem PIVC [6, 9, 18, 21, 29, 41].

Perez i wsp. w publikacji z 1988 r. wykazali 5% powikłań 2° i 3° u chorych w O/I° i 15% u chorych w II° zaawansowania raka [29]; natomiast w publikacji z 1999 r. ciężkie powikłania popromienne stwierdzili u 5% spośród 73 chorych na PIVC w O/I° zaawansowania, u 7% spośród 97 chorych w II° i 10% u 35 chorych w III/IV° A [21]. W 1996 r. Chyle i wsp. stwierdzili ciężkie powikłania (10-year actuarial) u 9% chorych na PIVC w 0° zaawansowania 8% w I°, 14% w II°, 23% w III° i 40% w IV° A [6]. Frank i wsp. w publikacji z 2005 r., obejmującej 193 chorych, stosując system CT CAF v. 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events [42]) wykazali 4% ciężkich powikłań u chorych w I° zaawansowania PIVC, 9% w II° i 21% w III/IV° A [9].

Tab. I. Częstość występowania ciężkich powikłań radioterapii w grupie chorych na PIVC

Autor i pozycja piśmiennictwa	Rok publikacji	Ciężkie powikłania popromienne
Prempre i wsp. [33]	1977	8,4%
Pride i wsp. [32]	1979	18,6%
Chu i Beechinor [19]	1984	11,0%
Rubin i wsp. [13]	1985	13,0%
Peters i wsp. [2]	1985	8,0%
Dancuart i wsp. [12]	1988	12,0%
Perez i wsp. [29]	1988	12,0%
Spirtos i wsp. [35]	1989	13,0%
Kucera i Vavra [3]	1991	6,4%
Reddy i wsp. [16]	1991	18,0%
Dixit i wsp. [8]	1993	10,0%
Lee i wsp. [1]	1994	12,3%
Stock i wsp. [4]	1995	8,5% 16,0% actuarial 10 lat
Kirkbride i wsp. [10]	1995	10,0%
Urbański i wsp. [23]	1996	12,8%
Chyle i wsp. [6]	1996	13,0% 19,0% actuarial 20 lat
Fine i wsp. [17]	1996	14,5%
Ali i wsp. [5]	1996	10,0%
Tewari i wsp. [7]	2001	12,7%
Kushner i wsp. [15]	2003	16,7%
Frank i wsp. [9]	2005	10,0% actuarial 5 lat 17,9% actuarial 10 lat
Tran i wsp. [18]	2007	16,0%
Samant i wsp. [34]	2007	11,0%
Hegemann i wsp. [14]	2009	7,3%

Frank i wsp. sugerują, że palaczki tytoniu mają większe niebezpieczeństwo wystąpienia ciężkich powikłań popromiennych po leczeniu PIVC, w porównaniu z niepalącymi (25% vs 18%) [9]. Tran i wsp. sugerują, że czynnikiem prognostycznym wystąpienia ciężkich powikłań popromiennych może być wielkość guza pierwotnego [18]. Mock i wsp., stosując HDRB z lub bez teleradioterapii, nie stwierdzili żadnych czynników przedterapeutycznych, mających wpływ na częstość wystąpienia powikłań [20], podobnie jak de Crevoisier i wsp. [28].

Jednym z najczęstszych późnych powikłań radioterapii chorych na PIVC jest różnego stopnia zwężenie pochwy, które stwierdza się u 10-50% pacjentek [10, 12, 24, 28, 32, 36, 43, 44]. Oczywiście bardzo duże (G3) zwężenie pochwy jest znacznie rzadsze; np. w grupie 55 chorych, zaprezentowanych przez Liana i wsp., stwierdzono je u 3 tzn. 5,5% chorych [11]. de Crevoisier i wsp.

podkreślają, że wielkość i rozległość zwężenia zależą od stopnia zaawansowania PIVC oraz wielkości obszaru śluzówki pochwy zajętego przez nowotwór [28].

Martwicę pochwy stwierdza się rzadko; w grupie 41 chorych opisanych przez Hegemanna i wsp. stwierdzono ją u 1 pacjentki, a w grupie 301 chorych analizowanych przez Chyle i wsp. u 8 pacjentek [6, 14]. Pojedyncze ogniska martwicy na śluzówce pochwy są częstsze i według danych piśmiennictwa występują u 4-15% chorych na PIVC leczonych brachy- i teleradioterapią [12, 25, 28, 36, 43].

Ciężkim powikłaniem jest wystąpienie przetoki lub przetok: pochwo-odbytniczej, pochwo-pęcherzowej, pochwo-moczowodowej lub pochwo-skrónej. Częstość tych powikłań ocenia się w piśmiennictwie na 1-8% [2, 3, 8, 10-12, 29]. Chyle i wsp. w zaprezentowanej w 1996 r., grupie 301 chorych stwierdzili 12 (4,0%) przetok, w tym 6 przetok pochwo-odbytniczych, 4 przetoki pochwo-pęcherzowe i 2 przetoki pochwo-skróne [6]. W pracy opublikowanej w 1999 r. Perez i wsp. w grupie 132 chorych stwierdzili 9 (6,8%) przetok, w tym 6 przetok pochwo-odbytniczych i 3 przetoki pochwo-pęcherzowe [21]. W materiale 78 chorych, zaprezentowanych przez Trana i wsp. w 2007 r., u 3 (3,8%) pacjentek wystąpiły przetoki pochwo-odbytnicze, a w materiale 41 chorych Hegemanna i wsp., opublikowanym w 2009 r., u 1 (2,4%) chorej [14, 18].

Późne powikłania ze strony jelit, wymagające często leczenia chirurgicznego, to głównie: ciężkie owrzodzenia i perforacje jelit oraz dużego stopnia zwężenia [6, 18, 21]. Chyle i wsp. w grupie 301 chorych stwierdzili 3 (0,9%) przypadki ciężkich owrzodzeń, wymagających kolostomii oraz 7 (2,3%) przypadków dużych zwężeń jelita [6]. Perez i wsp. w grupie 132 chorych mieli 1 przypadek znacznego zwężenia jelita i 1 przypadek owrzodzenia; oba nie wymagały leczenia operacyjnego [21]. Tran i wsp. w grupie 78 chorych stwierdzili 1 przypadek perforacji jelita i 2 przypadki dużych zwężeń światła jelita, a ponadto 2 przypadki pęknięć skóry krocza i 1 przypadek martwicy kości miednicy [18].

Należy podkreślić, że porównanie częstości późnych powikłań popromiennych u chorych na PIVC pomiędzy różnymi ośrodkami nie jest łatwe, ponieważ często stosowane są odmienne skale i podziały zarówno typu, jak i nasilenia tych powikłań [20, 24, 30, 42, 45]. Jedno co nie ulega wątpliwości to fakt, iż częstość późnych powikłań rośnie wraz ze wzrostem wysokości dawki promieniowania [1, 13, 18, 25, 27].

W 1980 r. Hinto i wsp. uznali, iż dopuszczalna dawka całkowita na obszar śluzówki górnej przedniej części pochwy wynosi 140 Gy; spośród 16 chorych na PIVC, które otrzymały taką dawkę, u żadnej nie wystąpiły późne, ciężkie powikłania radioterapii. W przypadkach wymagających napromieniania części dystalnej pochwy, za dopuszczalną autorzy uznali dawkę poniżej 98 Gy. Hintz i wsp. uznali również, że tylna ściana pochwy jest bardziej promieniowrażliwa i częściej narażona na powikłania późne, aniżeli ściana przednia i boczne, stąd też zaproponowali w tej lokalizacji PIVC nie przekraczanie

dawki 80 Gy, dla uniknięcia wystąpienia przetok pochwo-odbytniczych [25].

W 1985 r. Rubin i wsp. zasugerowali, że dawka tolerancji dla śluzówki pochwy (TD 5/5 – 5% martwic w ciągu 5 lat) wynosi około 90 Gy dla owrzodzeń i około 100 Gy dla przetok [13].

Lee i wsp. w 1994 r. stwierdzili tylko 9% późnych powikłań przy zastosowaniu dawki całkowitej, nie przekraczającej 80 Gy i 25%, gdy dawka ta była przekroczona [1]. W badaniu z 2003 r. z Uniwersytetu w Waszyngtonie An i Grigsby wykazali, że w przypadku stosowania LDR dawka 150 Gy podana na śluzówkę proksymalnej części pochwy skutkuje wystąpieniem 11% powikłań 1° i 2° oraz 4% powikłań 3° [27].

Należy podkreślić, że wszystkie te obserwacje opierają się na prostym sumowaniu dawki z tele- i brachyterapii, co oczywiście jest uproszczeniem.

Rozbieżne są opinie dotyczące częstości występowania ciężkich, późnych powikłań popromiennych u chorych poddanych brachyterapii HDR; Mock i wsp. mieli tylko 2% takich powikłań w grupie 86 chorych, ale np. Kushner i wsp. prawie 16% w grupie 19 chorych, w średnim czasie 15 miesięcy [15, 20]. W 2002 r. Tyree i wsp. stwierdzili, że przy stosowaniu brachyterapii HDR, podobnie jak przy stosowaniu brachyterapii LDR, dystalna część pochwy gorzej toleruje wysokie dawki promieniowania, aniżeli proksymalna [46].

W piśmiennictwie podkreśla się, że czynnikami zwiększającymi ryzyko późnych powikłań popromiennych u chorych na PIVC są: istniejące stany zapalne w terenie miednicy, uprzednio przeprowadzone zabiegi chirurgiczne w tym terenie, leczenie immunosupresyjne, naczyniowe choroby kolagenowe, niski ciężar ciała, podeszły wiek, palenie papierosów, choroby towarzyszące (cukrzyca, nadciśnienie, itp.) [21, 29].

Prawdopodobnie, zmniejszenie częstości późnych powikłań popromiennych u chorych na PIVC można uzyskać poprzez wprowadzenie lepszych technik radioterapii, w szczególności IMRT [47-49]. Np. Potter i wsp., stosując tę technikę, stwierdzili tylko 4% powikłań późnych u chorych na raka szyjki macicy (2% w latach 2001-2003), mimo stosowania dawki całkowitej 80-85 Gy [49].

Dr Paweł Blecharz

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
e-mail: pawel.blecharz@interia.pl

Piśmiennictwo

1. Lee WR, Marcus RB Jr, Sombeck MD i wsp. Radiotherapy alone for carcinoma of the vagina: the importance of overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 983-8.
2. Peters WA, Kumar NB, Morley GW. Carcinoma of the vagina. Factors influencing treatment outcome. *Cancer* 1985; 55: 892-7.
3. Kucera H, Vavra N. Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 12-6.
4. Stock RG, Chen ASJ, Seski J. A thirty – year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 45-52.
5. Ali MM, Huang DT, Goplerund DR i wsp. Radiation alone for carcinoma of the vagina. *Cancer* 1996; 77: 1934-9.
6. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA i wsp. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 891-905.
7. Tewari KS, Cappuccini F, Puthawala AA i wsp. Primary invasive carcinoma of the vagina. Treatment with interstitial brachytherapy. *Cancer* 2001; 91: 758-70.
8. Dixit S, Singhal S, Baboo HA. Squamous cell carcinoma of the vagina: a review of 70 cases. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 80-7.
9. Frank SJ, Jhingran A, Leverdack C i wsp. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 138-47.
10. Kirkbride P, Fyles A, Rawlings GA i wsp. Carcinoma of the vagina – experience at the Princess Margaret Hospital (1974-1989). *Gynecol Oncol* 1995; 56: 435-43.
11. Lian J, Dundas G, Carlone M i wsp. Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 298-306.
12. Dancuart F, Delclos L, Wharton JT i wsp. Primary squamous cell carcinoma of the vagina treated by radiotherapy: a failures analysis – the MD Anderson Hospital experience 1955-1982. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 745-9.
13. Rubin SC, Young J, Mikuta JJ. Squamous cell carcinoma of the vagina: treatment, complications, and long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1985; 20: 346-53.
14. Hegemann S, Schäfer U, Lellé R i wsp. Long-term results of radiotherapy in primary carcinoma of the vagina. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 184-9.
15. Kushner DM, Fleming PA, Kennedy AW i wsp. High dose rate ⁽¹⁹²⁾Ir afterloading brachytherapy for cancer of the vagina. *Br J Radiol* 2003; 76: 719-25.
16. Reddy S, Saxena VS, Reddy S i wsp. Results of radiotherapeutic management of primary carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1041-4.
17. Fine BA, Piver MS, McAuley M i wsp. The curative potential of radiation therapy in the treatment of primary vaginal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 39-44.
18. Tran PT, Su Z, Lee P i wsp. Prognostic factors for outcomes and complications for primary squamous cell carcinoma of the vagina treated with radiation. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 641-9.
19. Chu AM, Beechinor R. Survival and recurrence patterns in the radiation treatment of carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 1984; 19: 298-307.
20. Mock U, Kucera H, Fellner C i wsp. High-dose-rate (HDR) brachytherapy with or without external beam radiotherapy in the treatment of primary vaginal carcinoma: long-term results and side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 950-7.
21. Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M i wsp. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 37-45.
22. Stryker JA. Radiotherapy for vaginal carcinoma: a 23-year review. *Br J Radiol* 2000; 73: 1200-5.
23. Urbański K, Kojs Z, Reinfuss M i wsp. Primary invasive vaginal carcinoma treated with radiotherapy: analysis of prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 16-21.
24. Grigsby PW, Russell A, Bruner D i wsp. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1281-99.
25. Hintz BL, Kagan AR, Chan P i wsp. Radiation tolerance of the vaginal mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 711-6.
26. Pingley S, Shrivastava SK, Sarin R i wsp. Primary carcinoma of the vagina: Tata Memorial Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 101-8.
27. Au SP, Grigsby PW. The irradiation tolerance dose of the proximal vagina. *Radiother Oncol* 2003; 67: 77-85.
28. de Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A i wsp. Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiother Oncol* 2007; 85: 362-70.
29. Perez CA, Camel HM, Galakatos AE i wsp. Definitive irradiation in carcinoma of the vagina: long-term evaluation of results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1283-90.
30. Chassagne D, Sismondi P, Horiot JC i wsp. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. *Radiother Oncol* 1993; 26: 195-202.
31. Malmström H, Simonsen E, Tropé C. Primary invasive squamous cell carcinoma of the vagina. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 411-5.
32. Pride GL, Schultz AE, Chuprevich TW i wsp. Primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 218-25.
33. Prempre T, Viravathana T, Slawson RG i wsp. Radiation management of primary carcinoma of the vagina. *Cancer* 1977; 40: 109-18.
34. Samant R, Lan B, Choan B i wsp. Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using cis-platinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 746-50.
35. Spirtos NM, Doshi BP, Kapp DS i wsp. Radiation therapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina: Stanford University experience. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 20-6.
36. Puthawala A, Syed AM, Nalick R i wsp. Integrated external and interstitial radiation therapy for primary carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 367-72.
37. Prempre T, Amormarn R. Radiation treatment of primary carcinoma of the vagina. Patterns of failures after definitive therapy. *Acta Radiol Oncol* 1985; 24: 51-6.
38. Harrison LB, Fogel TD, Peschel RE. Primary vaginal cancer and vaginal melanoma: a review of therapy with external beam radiation and a simple intracavitary brachytherapy system. *Eudocurie Hypertherm* 1987; 3: 67.
39. Piura B, Rabinovich A, Cohen Y i wsp. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: report of four cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 60-3.
40. Vavra N, Seifert M, Kucera H i wsp. Radiotherapy of primary vaginal carcinoma and effects of histological and clinical factors on the prognosis. *Strahlenther Onkol* 1991; 167: 1-6.
41. Kulikowski M. Terlikowski SJ. Nowotwory pochwy. W: Markowska J. Ginekologia onkologiczna. Wrocław: Elsevier. Urban and Partner 2006, 479.
42. Trotti A, Colevas AD, Setser A i wsp. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 176-81.
43. Benedet JL, Murphy KJ, Fairey RN i wsp. Primary invasive carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 715-9.
44. Gallup DG, Talledo OE, Shah KJ i wsp. Invasive squamous cell carcinoma of the vagina: a 14-year study. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 782-5.
45. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J i wsp. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1281-99.
46. Tyree WC, Cardenes H, Randall M i wsp. High-dose-rate brachytherapy for vaginal cancer: learning from treatment complications. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 27-31.
47. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J i wsp. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1330-7.
48. Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J i wsp. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1613-21.
49. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P i wsp. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83: 148-55.

Otrzymano: 29 grudnia 2009 r.
Przyjęto do druku: 29 stycznia 2010 r.