

W pracy przedstawiono metody napromieniania i leczenia systemowego chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pochwy (*primary invasive vaginal carcinoma* – PIVC). Na podstawie danych z piśmiennictwa omówiono szczegółowo zasady teleradioterapii, brachyterapii dojamowej i śródkankowej, określono optymalny obszar wymagający napromieniania, optymalną wysokość dawki promieniowania i sposoby jej frakcjonacji. Wskazano zasady kojarzenia tele- i brachyterapii w zależności od zaawansowania procesu nowotworowego wg klasyfikacji FIGO. Zwrócono uwagę na kontrowersje dotyczące metod kalkulacji dawki promieniowania, radiobiologicznego ekwiwalentu dawek z tele- i brachyterapii, częstość występowania powikłań i ewentualne różnice w wynikach leczenia chorych na PIVC, leczonych za pomocą brachyterapii niską mocą dawki (*low-dose-rate* – LDR) i wysoką mocą dawki (*high-dose-rate* – HDR). Omówiono rolę radiochemioterapii oraz chemioterapii paliatywnej w tej grupie chorych.

Słowa kluczowe: rak pochwy, radioterapia, chemioterapia.

Radioterapia i chemioterapia chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pochwy

Radiotherapy and chemotherapy in patients with primary invasive vaginal carcinoma

Paweł Blecharz¹, Krzysztof Urbański¹, Marian Reinfuss², Wiktor Szatkowski¹, Marek Jasiówka³

¹Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

²Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

³Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Wstęp

Postępowaniem z wyboru u większości chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pochwy (*primary invasive vaginal carcinoma* – PIVC) jest radioterapia stosowana w postaci brachyterapii dojamowej, brachyterapii śródkankowej oraz teleradioterapii. Rzadkość występowania PIVC powoduje, że mimo ponad 90 lat stosowania promieniowania jonizującego w tej grupie chorych, wiele zagadnień pozostaje niewyjaśnionych lub budzi poważne kontrowersje. Należą do nich m.in.: problem optymalnej dawki, czasu oraz obszaru wymagającego napromieniania od zewnątrz, optymalnej dawki brachyterapii, sumowania dawek z brachy- i teleradioterapii, zasad kojarzenia obu tych metod, napromieniania wysoką mocą dawki, wyboru implantów stałych i czasowych w brachyterapii śródkankowej, stosowania nowych pierwiastków radioaktywnych, technik ich implantacji itd. [1–9]. Liczne kontrowersje budzą również rola i znaczenie leczenia systemowego chorych na PIVC, w szczególności kojarzenia radio- i chemioterapii w leczeniu radykalnym [1, 2, 6, 7, 10–14]. Celem pracy jest próba odpowiedzi na część z tych kontrowersji na podstawie aktualnych danych z piśmiennictwa.

Radioterapia chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pochwy

Podstawową rolę u chorych na PIVC odgrywa leczenie śródpochwowe w postaci brachyterapii dojamowej i śródkankowej; u części chorych kojarzy się obie metody napromieniania. W przypadkach zajęcia przez nowotwór sklepień pochwy, leczenie śródpochwowe uzupełnia się sondą domaciczną. U przeważającej części chorych brachyterapia śródpochwowa jest uzupełniana teleradioterapią [3, 4, 15–19].

Brachyterapia dojamowa

W brachyterapii dojamowej chorych na PIVC jako źródeł promieniowania jonizującego używa się – w urządzeniach do zdalnego ładowania (metoda *afterloading*) – głównie radioaktywnego cezu (^{137}Cs) lub irydu (^{192}Ir). Źródła radioaktywne mocowane są w odpowiednio ukształtowanych aplikatorach pochwowych, takich jak np. Burnetta, Bloedorna, Delclosa, Deloucha, Raynolda, Perez i wsp., MIRALVA lub cylindrycznych (Nucletron Veenerdal) [1, 20].

Methods of radiotherapy and chemotherapy for patients with primary invasive vaginal carcinoma (PVC) are presented in the paper. Techniques of teleradiotherapy and intracavitary as well as interstitial brachytherapy are discussed. Optimal treatment volume, dose and fractionation schedules are defined. Principles of combining teleradiotherapy with brachytherapy, according to FIGO stages, are suggested. Special attention is paid to controversies concerning radiation dose calculation methods and radiobiological equivalent doses delivered from external beam radiotherapy and brachytherapy. The focus is also placed on toxicity and possible differences in treatment results in patients with PVC, treated with LDR and HDR brachytherapy. The value of radiochemotherapy and palliative chemotherapy in this group of patients is analysed.

Key words: vaginal carcinoma, radiotherapy, chemotherapy.

U chorych na PIVC stosuje się zasadniczo leczenie niską mocą dawki (0,4–2 Gy/godz.) (*low-dose-rate* – LDR), rzadko pośrednią mocą dawki (2–12 Gy/godz.) (*medium-dose-rate* – MDR). W ostatnich latach w coraz większej liczbie ośrodków wykorzystuje się źródła irydowe o wysokiej mocy dawki (powyżej 12 Gy/godz.) (*high-dose-rate* – HDR).

Nadal istnieją kontrowersje dotyczące zastosowania brachyterapii dojomowej HDR u chorych na PIVC i dotyczą one m.in.: metody kalkulacji dawki, radiobiologicznego ekwiwalentu HDR i LDR, optymalnej wysokości dawki i sposobu jej frakcjonowania, kojarzenia HDR z teleradioterapią itd. [12, 21–23]. Niektórzy autorzy sugerują wzrost częstości występowania powikłań, szczególnie późnych, takich jak: przetoki pochwowo-odbytnicze i pochwowo-pęcherzowe oraz martwice pochwy, u chorych poddanych brachyterapii HDR [2, 23]. Dotychczasowe dane z piśmiennictwa nie wykazują znamiennej statystycznie różnicy w wynikach leczenia chorych na PIVC za pomocą brachyterapii LDR i HDR [9].

Brachyterapia śródtkankowa

W brachyterapii śródtkankowej używa się radioaktywnego złota (Au-198) lub jodu (I-125), najczęściej jako implantów stałych, oraz radioaktywnego irydu (Ir-192) jako implantu czasowego. Najważniejszą zaletą implantów czasowych jest łatwość kontroli rozłożenia źródeł radioaktywnych i wczesnej modyfikacji rozkładu dawki. Główne zalety implantów stałych to: prostota i bezpieczeństwo ich stosowania, łatwość aplikacji, niskie koszty i możliwość wykonania zabiegu w znieczuleniu miejscowym. Ogólnie implanty stałe stosuje się w przypadkach zmian niezaawansowanych, implanty czasowe u chorych na zaawansowanego PIVC [1, 12, 23].

Implanty dopochwowe mogą być zakładane z wolnej ręki, co wymaga dużego doświadczenia, ale pozwala na doskonałą kontrolę pozycji źródeł radioaktywnych; można również, obecnie robi się to coraz częściej, pozycjonować implanty dopochwowe, stosując specjalne płytki kroczone [2, 7]. Najczęściej stosowane płytki to: Syed-Neblett (SNIT), zmodyfikowany SNIT oraz MUPIT (*Martinez Universal Perineal Interstitial Template*). Systemy te zapewniają doskonałą kontrolę ułożenia źródeł radioaktywnych w obszarze guza, odpowiednią ich geometrię i stabilizację dla ochrony narządów krytycznych, głównie odbytnicy i pęcherza. W celu dokładnego określenia obszaru wymagającego napromieniania, zaplanowania lokalizacji źródeł i wreszcie ich umiejscowienia wykorzystuje się ultrasonografię przezodbytniczą, tomografię komputerową, magnetyczny rezonans jądrowy, a nawet laparoskopię lub laparotomię z przemieszczaniem jelita poza obszar wysokiej dawki promieniowania [1–3, 8, 12, 17, 20, 23, 24].

Teleradioterapia

Powszechnie przyjmuje się, że większość chorych na PIVC w I stopniu zaawansowania (rak niskozróżnicowany lub niezróżnicowany, głębokie naciekanie, guz pierwotny powyżej 2 cm) oraz wszystkie chore na PIVC w II–IV stopniu zaawansowania wymagają oprócz brachyterapii napromieniania od zewnątrz. W teleradioterapii stosuje się promieniowanie: γ , elektronowe oraz fotonowe uzyskiwane z przyspieszaczy liniowych; preferowane jest to ostatnie, szczególnie wysokoenergetyczne. Najczęściej stosowane techniki napromieniania to technika dwóch wiązek przeciwległych – przedniej i tylnej – oraz technika bloku (*box technique*), a więc czterech wiązek skrzyżowanych: przedniej, tylnej i dwóch bocznych, przeciwstawnych. Obszar napromieniany winien objąć teren miednicy mniejszej z marginesem 1,5–2 cm do boku od brzegu miednicy (kresy granicznej), górna granica winna sięgać do poziomu L4–L5 lub L5–S1, dolna do dolnego poziomu spojenia łonowego, tak by w obszarze napromienianym znalazły się zarówno węzły chłonne biodrowe wspólne, jak i cała długość pochwy. Wiązki boczne powinny sięgać do przodu spojenia łonowego, zapewniając napromienianie węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych, a do tyłu, co najmniej do połączenia S2–S3, obejmując teren

węzłów chłonnych okołoodbytnicznych, szczególnie gdy naciek nowotworowy znajduje się na tylnej ścianie pochwy.

W przypadku konieczności napromieniania terenu węzłów chłonnych pachwinowych i udowych, aby uniknąć podania zbyt wysokiej dawki na szyjki kości udowej, stosuje się kilka specjalnych technik napromieniania. Najczęstsze z nich to: użycie różnej wagi dawek promieniowania dla wiązki przedniej i tylnej (np. 2 : 1), skojarzenie wiązek fotonów o różnej energii (4–6 MeV AP i 15–19 MeV PA), użycie jednakowej wagi dawek, ale z zastosowaniem osłony środkowej części pola przedniego i małych wiązek A-P fotonowych lub elektronowych na sam obszar węzłów chłonnych pachwinowo-udowych. Ta ostatnia technika została dopracowana w *Indiana University* z użyciem wąskiego pola PA obejmującego miednicę mniejszą i szerszego pola AP obejmującego oprócz miednicy obszar węzłów chłonnych pachwinowo-udowych, z uzupełnieniem dawki promieniowania na ten teren, przy zastosowaniu kolimatora asymetrycznego [25].

U chorych, u których stwierdzono obecność przerzutów PIVC w węzłach chłonnych okołoaortalnych (weryfikacja chirurgiczna lub celowana biopsją cienkoigłową), obszar tych węzłów winien być włączony w obszar napromieniany.

Coraz częściej zastosowanie znajduje technika konformalna i radioterapia z modulacją intensywności wiązki (*intensity-modulated radiation therapy* – IMRT) z określeniem obszaru guza (*gross tumor volume* – GTV), klinicznego obszaru do napromieniania (*clinical target volume* – CTV) i zaplanowanego obszaru do napromieniania (*planning target volume* – PTV).

Chemioterapia chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pochwy

U 70–80% chorych na zaawansowanego PIVC (III, IV stopnia), mimo intensywnego leczenia napromienianiem, nie dochodzi do wyleczenia procesu nowotworowego – u ok. 3/4 chorych przyczyną jest niewyleczenie loko-regionalne, a u 1/4 wystąpienie przerzutów odległych. W grupie chorych niewyleczonych oraz w grupie chorych pierwotnie niekwalifikujących się do leczenia radykalnego podejmowane są próby zastosowania paliatywnej chemioterapii. Dotychczasowe wyniki nie są jednak zachęcające. Obiektywne odpowiedzi na leczenie u pojedynczych chorych uzyskano, stosując cisplatynę, doksorubicynę i 5-fluorouracyl lub skojarzenie bleomycyny, metotreksatu i cisplatyny [1, 2, 7, 20].

Ostatnie dziesięciolecie przyniosło liczne, choć pod względem liczby chorych małe, doniesienia na temat zastosowania skojarzonego leczenia radykalnego (napromienianie + leczenie systemowe) u chorych na zaawansowanego PIVC. W głównej mierze było to wynikiem ekstrapolacji doświadczeń z leczeniem chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy i sromu, gdzie zastosowanie radiochemioterapii w sposób znamieny statystycznie poprawiło wyniki leczenia; w doświadczeniach tych stosowano cisplatynę, dlatego też stała się ona również podstawowym lekiem w radiochemioterapii chorych na PIVC [2, 7, 12].

Pierwsze próby zastosowania radiochemioterapii jako radykalnego leczenia chorych na PIVC podjęli już w latach 80. ubiegłego wieku Holleboom i wsp. oraz Evans i wsp. [26, 27]. W latach 90. ukazały się doniesienia Kersha i wsp.

(1990), Roberts i wsp. (1991), Kirkbride i wsp. (1995), Grigsby i wsp. (1996) oraz Zanetty i wsp. (1997) wskazujące na poprawę wyleczalności miejscowej i przeżyć chorych na zaawansowanego PIVC, poddanych radiochemioterapii w porównaniu z samą radioterapią [15, 28–31]. Obserwacje te potwierdziły badania Dalrymple i wsp. (2004), Franka i wsp. (2005) oraz Samanta i wsp. (2007) [6, 11, 13]. W 2008 r. Nashiro i wsp., podsumowując dotychczasowe badania, uznali, że wskazaniem do zastosowania radiochemioterapii u chorych na PIVC jest III i IVA stopień zaawansowania procesu nowotworowego i/lub guz pierwotny o średnicy większej niż 4 cm, przy równoczesnym dobrym stanie sprawności chorej. Podstawowym lekiem powinna być cisplatyna, ewentualnie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem [10].

Pomimo że większość autorów uznaje obecnie radiochemioterapię za optymalną metodę leczenia chorych na zaawansowanego PIVC, nie oznacza to, że problem ten nie wymaga dalszych badań. Rzadkość występowania PIVC powoduje, że wszystkie prezentowane dotąd w piśmiennictwie grupy chorych poddanych radiochemioterapii są nieliczne (zazwyczaj od kilku do kilkunastu przypadków); nie ma też kontrolowanych badań klinicznych, a możliwość ich przeprowadzenia jest wątpliwa [1, 2, 7, 11, 12, 14, 20, 27, 29]. Wyjaśnienia wymaga np. problem optymalnej dawki całkowitej promieniowania przy stosowaniu radiochemioterapii. Jak wykazano powyżej, dawką rekomendowaną przy stosowaniu samodzielnej radioterapii jest 70–95 Gy (suma dawki z brachy- i tele-radioterapii). W części badań nad radiochemioterapią dawka ta była niższa (60–66 Gy), bez wyraźnego pogorszenia wyników leczenia. Czy oznacza to, że skojarzenie radio- i chemioterapii pozwala zmniejszyć całkowitą dawkę promieniowania? Czy można zrezygnować z brachyterapii [6, 10]?

Radioterapia chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pochwy w zależności od zaawansowania procesu nowotworowego wg FIGO

I stopień zaawansowania

Ogólnie mówiąc, u chorych z powierzchownie naciekającym PIVC, gdy zmiana pierwotna nie przekracza 2 cm w największym wymiarze, możliwe jest zastosowanie wyłącznie brachyterapii śródpochwowej [3, 5, 16]. Należy zaznaczyć, że w części ośrodków stosuje się w tej grupie chorych leczenie chirurgiczne samodzielne lub z następową brachyterapią.

Chore ze zmianą pierwotną nieprzekraczającą 0,5 cm grubości mogą być z powodzeniem poddane brachyterapii dojomowej (kolpostat pochwy) z zastosowaniem LDR lub HDR, ewentualnie w połączeniu z sondą domaciczną, jeżeli zmiana pierwotna zlokalizowana jest w górnej 1/3 części pochwy [1, 2, 4, 12, 20]. W przypadku stosowania samodzielnie brachyterapii LDR, dawka promieniowania na całą długość śluzówki pochwy powinna wynosić 60–65 Gy i dodatkowo 20–30 Gy na śluzówkę terenu objętego procesem nowotworowym [2, 20]. Brachyterapia HDR jest zazwyczaj stosowana u chorych otyłych, w gorszym stanie sprawności, ze zwiększonym ryzykiem powstania zatorów płucnych. Ogólnie przy jej stosowaniu liczba założeń waha się w piśmiennictwie od 1 do 6 (średnio 3) z dawką frakcyjną 300–800 cGy (średnio 700 cGy) [2, 23].

W grupie powyżej omawianych chorych podaje się dawkę 21–25 Gy, obliczoną na głębokości 0,5 cm, w tygodniowych frakcjach po 5–7 Gy na całą śluzówkę pochwy i dodatkowo taką samą dawkę na obszar objęty procesem nowotworowym [20].

U chorych ze zmianą pierwotną naciekającą głębiej niż 0,5 cm, ale położoną wyłącznie na jednej ścianie pochwy, kojarzy się brachyterapię dojamową i śródtkankową. Przy zastosowaniu LDR na całą śluzówkę pochwy podawana jest dawka 60–65 Gy, kalkulowana na głębokości 0,5 cm, a dodatkowo podaje się dawkę 25–35 Gy za pomocą implantu śródtkankowego. Podstawa guza otrzymuje w ten sposób dawkę 65–70 Gy, a teren śluzówki pochwy objętej nowotworem 80–100 Gy [2, 20].

U wszystkich pozostałych chorych na PIVC w I stopniu zaawansowania, tzn. u chorych z guzem pierwotnym przekraczającym 2 cm w największym wymiarze, naciekającym głęboko ścianę pochwy, obejmującym więcej niż jedną ścianę pochwy, oraz u chorych na PIVC o niskim stopniu zróżnicowania, gdzie istnieje duże ryzyko obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, konieczne jest skojarzenie brachyterapii z teleradioterapią.

Dawka całkowita promieniowania od zewnątrz powinna wynosić 45–55 Gy na cały obszar miednicy przy dawce frakcyjnej 1,8–2,0 Gy i klasycznej frakcjonacji 5 razy w tygodniu, z ewentualną ostoną środkowej części obszaru napromienianego (*midline block half-value layer* – HVL). Dodatkowa dawka, np. z brachyterapii śródtkankowej, wynosi zazwyczaj 30–40 Gy na obszar guza; w ten sposób dawka na guz wynosi łącznie 75–80 Gy.

U chorych ze zmianą zlokalizowaną w środkowej lub dolnej części pochwy zalecane jest efektywne napromienianie obszaru węzłów chłonnych pachwinowo-udowych do dawki 45–50 Gy, po poprzednim dokładnym zweryfikowaniu głębokości położenia tych węzłów [1, 2, 7, 20].

II stopień zaawansowania

Postępowaniem z wyboru jest skojarzenie tele- i brachyterapii [1–5, 7, 12, 20, 23]. Napromienianiem od zewnątrz należy objąć całą miednicę mniejszą oraz teren węzłów chłonnych pachwinowo-udowych, w przypadku lokalizacji guza pierwotnego w 1/3 środkowej i dolnej części pochwy. Chore na PIVC w IIA stopniu zaawansowania (naciek raka obejmuje tkanki okołopochwowe, ale nie tkanki przymaciczy) winny otrzymać napromienianie od zewnątrz na całą miednicę dawką 45–50 Gy, z frakcjonacją 1,8–2,0 Gy dziennie. Następnym etapem jest brachyterapia śródtkankowa lub skojarzona (śródtkankowa i dojamowa) z podaniem dawki na guz, obliczony 0,5 cm poza margines głębokości naciekania guza, w wysokości 35–40 Gy. Chore na PIVC w stopniu zaawansowania IIB (naciekanie przymaciczy) powinny otrzymać napromienianie od zewnątrz dawką 45–50 Gy na całą miednicę mniejszą i 55–60 Gy na teren przymaciczy. Dodatkowo 35–40 Gy powinno być podane na guz za pomocą brachyterapii śródtkankowej i ewentualnie dojamowej. W ten sposób dawka całkowita na guz wynosi minimum 75–80 Gy i ok. 65 Gy na teren przymaciczy [1, 7, 20].

III i IVA stopień zaawansowania

Dawka promieniowania z teleradioterapii wynosi 45–50 Gy na całą miednicę mniejszą i ok. 60 Gy na teren przymaciczy z objęciem bocznych ścian miednicy. Jeśli to możliwe, stosuje się brachyterapię śródtkankową dawką 35–45 Gy, tak by uzyskać dawkę całkowitą na guz 75–80 Gy [1, 7, 20]. Część autorów sugeruje nawet dawki całkowite na guz w wysokości 80–100 Gy, w tym z brachyterapii śródtkankowej 45–50 Gy [20]. Należy pamiętać, że radykalna radioterapia z użyciem tele- i brachyterapii np. HDR u chorych z procesem nowotworowym naciekającym pęcherz i/lub odbytnicę stwarza ogromne ryzyko wystąpienia przetok [20].

Należy również podkreślić, że brachyterapia musi objąć cały obszar guza nowotworowego, co w przypadkach chorych na zaawansowanego PIVC często jest niemożliwe. Chorą można wówczas jeszcze uratować samodzielnie stosowaną teleradioterapią, choć nie jest to łatwe, stosując technikę zmniejszających się pól (*shrinking field technique*) [1, 6, 7]. Znaczną pomocą w przypadku stosowania samodzielnej teleradioterapii jest użycie nowoczesnych technik, np. konformalnej lub IMRT; przy tej drugiej technice możliwe jest podanie na GTV nawet dawki 70 Gy [1, 2, 6, 7, 32, 33].

U chorych ze stwierdzoną obecnością przerzutów w węzłach chłonnych miednicy należy dążyć do uzupełnienia dawki na teren zajętych węzłów chłonnych (*boost*), przy zastosowaniu napromieniania od zewnątrz małych, ograniczonych pól, do dawki całkowitej 60–65 Gy, najlepiej wiązkami fotonowymi o energii przekraczającej 10 MeV. U chorych z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych pachwinowo-udowych podwyższa się na ich obszar dawkę promieniowania z teleradioterapii, również stosując małe, ograniczone pola i podając *boost* 15–20 Gy za pomocą niskoenergetycznych fotonów lub elektronów o energii 12–18 MeV [1, 5, 7, 12, 20, 23, 34].

IVB stopień zaawansowania i wznowy miejscowe pierwotnego inwazyjnego raka pochwy

Nie opracowano dotychczas standardów postępowania leczniczego. Podejmuje się próby paliatywnej radioterapii z chemioterapią lub bez niej u chorych w IVB stopniu zaawansowania PIVC. U chorych ze wznowami miejscowymi PIVC po leczeniu chirurgicznym można podjąć próby radykalnego leczenia napromienianiem [1, 20].

Piśmiennictwo

1. Jhingran A, Russel AM, Seiden MV, et al. Cancer of the cervix, vulva, and vagina. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, Mc Kenna WG. *Abeloff's clinical oncology*. Fourth ed. Churchill Livingstone. Elsevier. Philadelphia 2008; 1778-91.
2. Cardenas HR, Perez CA. Vagina. In: Halperin EG, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's. Principles and practice of radiation oncology*. Fifth ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2008; 1657-81.
3. Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M, Mutch DG, Lockett MA. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 37-45.
4. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, Wharton JT, Delclos L. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 891-905.

5. Stock RG, Chen AS, Seski J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 45-52.
6. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 138-47.
7. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. De Vita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer. Principles and practice of oncology*. Vol. 2. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2008; 1521-42.
8. Stock RG, Chan K, Terk M, Dewyngaert JK, Stone NN, Dottino P. A new technique for performing Syed-Neblett template interstitial implants for gynecological malignancies using transrectal-ultrasound guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 819-25.
9. Kucera H, Mock U, Knocke TH, Kucera E, Pötter R. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 355-60.
10. Nashiro T, Yagi C, Hirakawa M, et al. Concurrent chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the vagina: case series and literature review. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 335-9.
11. Dalrymple JL, Russell AH, Lee SW, Scudder SA, Leiserowitz GS, Kinney WK, Smith LH. Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 110-7.
12. Gawrychowski K. Radioterapia i chemioterapia raka pochwy. W: Markowska J. *Ginekologia onkologiczna*. Wyd. Med. Urban i Partner. Wrocław 2006; 495-8.
13. Samant R, Lau B, Choan E, Le T, Tam T. Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using cis-platinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 746-50.
14. Grigsby PW. Vaginal cancer. *Current treatment options in oncology*. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 125-30.
15. Kirkbride D, Fyles A, Rawlings GA, Manchul L, Levin W, Murphy KJ, Simm J. Carcinoma of the vagina-experience at the Princess Margaret Hospital (1974-1989). *Gynecol Oncol* 1995; 56: 435-43.
16. Urbański K, Kojas Z, Reinfuss M, Fabisiak W. Primary invasive vaginal carcinoma treated with radiotherapy: analysis of prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 16-21.
17. Mock U, Kucera H, Fellner C, Knocke TH, Pötter R. 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.
18. Rutkowski T, Białas B, Rembielak A, Fijałkowski M, Nowakowski K. Efficacy and toxicity of MDR versus HDR brachytherapy for primary vaginal cancer. *Neoplasma* 2002; 49: 197-200.
19. Tyree WC, Cardenes H, Randall M, Papież L. High-dose-rate brachytherapy for vaginal cancer: learning from treatment complications. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 27-31.
20. Stock RG, Green S. Cancer of the vagina. In: Leibel SA, Philips TL. *Textbook of radiation oncology*. 2nd ed. Saunders Comp. Elsevier Inc. Philadelphia 2004; 1157-75.
21. Gore E, Gillin MT, Albano K, Erikson B. Comparison of high dose-rate and low dose-rate dose distributions for vaginal cylinders. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 165-70.
22. Li Z, Liu C, Palta JR. Optimized dose distribution of a high dose rate vaginal cylinder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 239-44.
23. Cardenes HR, Roth LH, Mc Guire WP, Look KY. Vagina. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, Barakat R, Markman M, Randall M. *Principles and practice of gynecologic oncology*. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2005; 707-42.
24. Corn BW, Lanciano RM, Rosenblum N, Schnall M, King S, Epperson R. Improved treatment planning for the Syed-Neblett template using endorectal-coil magnetic resonance and intraoperative (laparotomy/laparoscopy) guidance: a new integrated technique for hysterectomized women with vaginal tumors. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 255-61.
25. Dittmer PH, Randall ME. A technique for inguinal node boost using photon fields defined by asymmetric collimator jaws. *Radiation Oncol* 2001; 59: 61-4.
26. Holleboom CA, Kock HC, Nijs AM, Leers WH. cis-Diaminechloroplatinum in the treatment of advanced primary squamous cell carcinoma of the vaginal wall: a case report. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 110-5.
27. Evans LS, Kersh CR, Constable WC, Taylor PT. Concomitant 5-fluorouracil, mitomycin-C, and radiotherapy for advanced gynecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 901-6.
28. Kersh CR, Constable WC, Spaulding CA, Hahn SS, Andersen WA, Taylor PT. A phase I-II trial of multimodality management of bulky gynecologic malignancy. Combined chemoradiosensitization and radiotherapy. *Cancer* 1990; 66: 30-4.
29. Roberts WS, Hoffman MS, Kavanagh JJ, Fiorica JV, Greenberg H, Finan MA, Cavanagh D. Further experience with radiation therapy and concomitant intravenous chemotherapy in advanced carcinoma of the lower female genital tract. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 233-6.
30. Grigsby PW, Graham MV, Perez CA, Galakatos AE, Camel HM, Kao MS. Prospective phase I/II studies of definitive irradiation and chemotherapy for advanced gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 1-6.
31. Zanetta G, Lissoni A, Gabriele A, Landoni F, Colombo A, Perego P, Mangioni C. Intense neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and epirubicin for advanced or bulky cervical and vaginal adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 431-5.
32. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, Roeske JC. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 48: 1613-21.
33. Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1354-60.
34. Taylor A, Rockall AG, Reznick RH, Powell ME. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1604-12.

Adres do korespondencji

Paweł Blecharz

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel. 501 223 772
faks +48 12 422 66 80
e-mail: pawel.blecharz@interia.pl