

GIMDOS KŪNO IR KAKLELIO VĖŽIO PACIENČIŲ, GYDYTŲ SUDERINTA FOTONŲ IR NEUTRONŲ RADIOTERAPIJA NUO VIETIŠKAI IŠPLITUSIO VĖŽIO, ILGALAIKIO STEBĖJIMO REZULTATAI

Vitalija Samerdokienė, Konstantinas Povilas Valuckas, Ernestas Janulionis,
Vydmantas Atkočius

Nacionalinis vėžio institutas

Raktažodžiai: antrieji pirminiai piktybiniai navikai, spindulinė terapija, gimdos kūno ir kaklelio vėžys, ilgalaikis išgyvenamumas.

Santrauka

Jonizuojančioji spinduliuotė, naudojama piktybinių navikų gydymui, laikui bėgant gali sukelti antruosius pirminius piktybinius navikus (APPN). Tyrimo metu buvo vertinamas APPN paplitimas tarp 1143 spinduline terapija (ST) 1989–1999 metų laikotarpiu gydytų IIB ir IIIB stadijos gimdos kaklelio ir I-III stadijos gimdos kūno vėžiu sergančių pacienčių. Viena grupė pacienčių (N=538) buvo gydyta distancine ⁶⁰Co gama terapija ir didelės dozės galios (DDG) fotonų ⁶⁰Co brachiterapija, o kita grupė (N=605) – distancine ⁶⁰Co gama terapija ir DDG neutronų ²⁵²Cf brachiterapija.

Yra pakankamai literatūros duomenų, rodančių APPN dažnį, nuštatytą po distancinės ⁶⁰Co gama terapijos taikymo, APPN lokalizacijas ir organo apšvitos dozę. Apie APPN dažnį, nuštatytą po neutronų ²⁵²Cf brachiterapijos, gydant gimdos kūno ir kaklelio vietiškai išplitusį vėžį, literatūros nebuvo rašta. Mūsų tyrimas 25 metus stebint onkologines pacientes, gavusias DDG fotonų ⁶⁰Co arba neutronų ²⁵²Cf brachiterapiją, parodė, kad tarp visų stebėtų 1143 pacienčių buvo diagnozuoti 83 (7,26 proc.) APPN atvejai. 46 (4,02 proc.) APPN atvejai nuštatyti pacienčių, gavusių neutronų ²⁵²Cf brachiterapiją ir 37 atvejai (3,24 proc.) – gavusių fotonų ⁶⁰Co brachiterapiją (nėra statistiškai reikšmingo skirtumo: p=0,554). APPN dažniai tarp Lietuvos pacienčių, gavusių neutronų ²⁵²Cf brachiterapiją ir gavusių fotonų ⁶⁰Co brachiterapiją, nesiskyrė nuo kitų šalių tyrėjų publikacijose pateiktų APPN dažnių. Vietiš-

kai išplitusio vėžio pacienčių išgyvenamumas II B stadijos pacientėms buvo toks pat abiejose (fotonų ⁶⁰Co, ir neutronų ²⁵²Cf) brachiterapijos grupėse (p=0,737). III B stadijos pacientėms nuštatytas statistiškai reikšmingai geresnis išgyvenamumas neutronų ²⁵²Cf brachiterapijos grupėje (skirtumas 10–12 proc.: p=0,004). Didžiausi APPN dažniai buvo stebėti tarp didelę ir mažą apšvitos dozę gavusių kūno anatominių sričių. Vidutinę apšvitos dozę gavusiose srityse APPN buvo stebėti rečiausiai. Neutronų ²⁵²Cf brachiterapija gydytoms pacientėms buvo rašta statistiškai reikšmingai mažiau navikų recidyvų. Remiantis gautais rezultatais išspausdinti trys straipsniai aukšto reitingo tarptautiniuose (ISI) žurnaluose (du – Q1 ir vienas Q2 lygio).

Išvadas

Gimdos kūno ir kaklelio vėžys – vienas iš labiausiai paplitusių pasaulyje moterų vėžio lokalizacijų [1]. Spindulinė terapija (ST) šiandieniniame pasaulyje yra vienas iš efektyviausių vėžio gydymo būdų. Jis taikomas maždaug 40-60 proc. onkologinių pacientų. Ypač efektyviai spindulinis gydymas taikomas prieš vietiškai išplitusį (gimdos kaklelio II B ir III B stadija) vėžį ir pooperacinėje praktikoje po gimdos kūno eksterpacijos, švitinant į naviko guolį ir regioninius limfmazgius (gimdos kūno I-III stadija).

Didėjantis sergamumas antraisiais pirminiais piktybiniais navikais (APPN) tarp onkologinių pacienčių, gydytų spinduline terapija (ST) nuo pirminių piktybinių navikų (PPN), kelia medicinos personalui vis didesnį susirūpinimą. Neabejotina, kad šiam reiškiniai įtakos turi pasiektas ženklus ilgalaikis išgyvenamumas po PPN gydymo. Tai medicinos progreso, taikant naujas gydymo technologijas, padarinys. Pacienčių su trumpesniu (<10 metų) išgyvenamumu grupėje APPN yra palyginti retas reiškinys, tačiau

15 metų ir daugiau išgyvenusių moterų grupėje APPN dažnis ženkliai padidėja [2-5]. Didelis dėmesys šiuo metu skiriamas radiogeninės kilmės APPN, jų paplitimo, sergamumo ir mirtingumo nuo šių navikų bei etiopatogenezės tyrimams, nes per pastaruosius metus visiškai pasikeitė ST technologijos.

Norvegų, suomių, švedų, danų ir JAV jungtinio tyrimo bei japonų mokslininkų grupės duomenimis [6, 7], didžiausia APPN rizika yra tiems dubens srities organams, kurie yra greta gimdos kūno ir kaklelio ir gauna dideles spinduliuotės dozes (>3,0 Gy): makštis, tiesioji žarna, šlapimo pūslė ir kiaušidės. Tokie APPN po spindulinės terapijos taikymo PPN gydyti suteikia mokslui svarbios informacijos apie spindulinės kilmės vėžį. Kadangi dauguma pacienčių, gydytų ST nuo gimdos kūno ir kaklelio vėžio, ilgai išgyvena po joms taikyto PPN gydymo, šis modelis puikiai tinka vėlyvųjų stochastinių efektų, tarp jų ir antrųjų pirminių piktybinių navikų, savalaikiam nušatymui ir detalesnėms APPN studijoms [8-10].

Praeito šimtmečio 9-ajame dešimtmetyje prof. Y. Maruyama iniciatyva JAV pradėta taikyti neutronų ^{252}Cf brachiterapija gimdos kaklelio vėžiui gydyti [11, 12]. Ji ypač pasiteisino, tikintis efektyvesnių gydymo rezultatų vietiskai išplitusio gimdos kaklelio vėžio atvejais [13]. Tyrimus šioje srityje tęsė T.Tačev [14], taikydamas mažos dozės galios (MDG) ^{252}Cf šaltinius bei L.A.Marjina [15], dirbusi su didelės dozės galios (DDG) ^{252}Cf šaltiniais.

Nacionaliniame vėžio institute (NVI) buvo inicijuotas ir sėkmingai įgyvendintas didelės apimties, šiuolaikinėmis metodikomis pagrįstas LMT Mokslininkų grupių projektas (MIP-036/2013) „Antrieji pirminiai piktybiniai navikai tarp spinduline terapija gydytų onkologinių pacienčių“ (projekto vadovas prof. habil. dr. K.P. Valuckas). Šiuo projektu buvo siekiama pirmą kartą pasaulyje nušatyti 1989–1999 metų laikotarpiu diagnozuotų NVI gimdos kūno ir kaklelio vėžio pacienčių, kurių gydymui buvo taikyta suderinta ST (t.y. gama terapija ir dviejų rūšių brachiterapija), išgyvenimo trukmę, atokius klinikinius reiškinius ir antrųjų pirminių piktybinių navikų šių pacienčių populiacijoje atsiradimo dažnius.

Darbo tikslas – ištirti antrųjų pirminių piktybinių navikų riziką pacientėms, gydytoms suderinta spinduline terapija nuo gimdos kūno ir kaklelio vėžio, taikant dviejų rūšių (neutronų ^{252}Cf ir fotonų ^{60}Co) brachiterapijas ir įvertinti atokius šio gydymo rezultatus.

Tyrimo metodika

Kohorta buvo sudaryta iš moterų, kurioms buvo diagnozuotas pirminis gimdos kūno (TLK-

10: C54, C55) ir gimdos kaklelio (TLK-10: C53) vėžys ir kurios išgyveno mažiausiai du mėnesius po pirminio gimdos kaklelio vėžio diagnozės ir buvo registruotos NVI Hospitaliniame registre. Visi vėžio atvejai buvo sukoduoti Tarptautinės ligų klasifikacijos, 10 versijos (TLK-10) kodais [16].

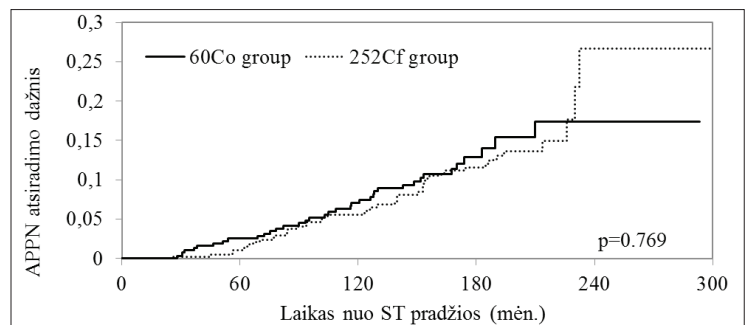
APPN identifikacijai taikyti šie įtraukimo į tyrimą kriterijai: pacientės, gavusios suderintą ST pirminio vietiskai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymui; pacientės, gavusios suderintą ST pooperacinėje praktikoje po gimdos kūno ekštirpacijos, švitinant į naviko guolį ir regioninius limfmazgius (gimdos kūno I-III štadija); 2 metų laikotarpis nuo pirmojo pirminio naviko ST pradžios iki antrojo pirminio piktybinio naviko diagnozės. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai: pacientės, kurioms buvo diagnozuoti APPN, nepraėjus 2 metams po pirminio gimdos vėžio diagnozės; chemoterapija gydytos pacientės; operuotos neišplitusio vėžio pacientės. Visoms tyrime dalyvavusioms ginekologinėms pacientėms (N=1143) buvo taikyta suderinta spinduline terapija pagal institute patvirtintą gydymo metodiką, t. y. išorinė gama terapija, naudojant ^{60}Co šaltinį ir ertminę brachiterapija, naudojant vieną iš dviejų spinduliuotės šaltinių: ^{252}Cf (N=605) arba ^{60}Co (N=538).

Rezultatai ir jų aptarimas

Tyrimo metu buvo nušatyta, kad tarp visų 1143 Lietuvos gimdos kūno ir kaklelio vėžiu sirgusių pacienčių, gydytų suderinta ST, per visą tolesnį jų 25 metų stebėjimo laikotarpį buvo diagnozuoti 83 (7,3 proc.) APPN. APPN pasiskirstymas pagal pacienčių gydymui taikytą brachiterapijos rūšį buvo toks: pacienčių, gavusių neutronų ^{252}Cf ir fotonų ^{60}Co apšvitą, buvo 46 (7,6 proc.) ir 37 (6,9 proc.), atitinkamai.

Analizuojant kumuliacinį APPN dažnį (1 pav.) po 5, 10, 15, 20 ir 25 stebėjimo metų nuo pirminio gimdos kūno ir kaklelio vėžio diagnozės, neutronų ^{252}Cf ir fotonų ^{60}Co brachiterapijos rūšis gavusioms ginekologinėms pacientėms, statistiškai reikšmingo skirtumo negavome ($p=0,769$).

Analizuojant APPN dažnį pagal pacienčių gydymui



1 pav. Gimdos kūno ir kaklelio vėžio pacienčių kumuliacinis antrųjų pirminių piktybinių navikų išsivystymo dažnis 25 metų stebėjimo laikotarpiu

1 lentelė. Antrųjų pirminių piktybinių navikų (APPN) dažnis pacientėms, gydytoms neutronų ^{252}Cf ir fotonų ^{60}Co brachiterapija (BT), 25 metų stebėjimo laikotarpiu

Apšvitinimo laipsnis [6]	Vidutinė organo dozė (Gy)	Neutronų ^{252}Cf BT N=605	Fotonų ^{60}Co BT N=538	Iš viso
Stipriai apšvitinta	>3,0	17	14	31 (37,4%)
Vidutiniškai apšvitinta	1,0-3,0	5	3	8 (9,6%)
Silpnai apšvitinta	<1,0	21	16	37 (44,6%)
Hematologinė terpė		3	4	7 (8,4%)
Iš viso		46	37	83 (100,0%)

2 lentelė. APPN dažnis pagal pacienčių amžiaus grupes (riba – amžiaus mediana, metais) 25 metų stebėjimo laikotarpiu

Amžius diagnozės metu, m	Pacientės	APPN	%	P-reikšmė
Neutronų ^{252}Cf BT <57,43	302	17	5,63	0,823
Fotonų ^{60}Co BT <57,44	269	14	5,20	
Neutronų ^{252}Cf BT ≥57,45	303	29	9,57	0,672
Fotonų ^{60}Co BT Co ≥57,46	269	23	8,55	
Iš viso <57,44	571	31	100,00	0,017
Iš viso ≥57,45	572	52	100,00	

naudotą brachiterapijos rūšį ir skirtingą gretimų organų apšvitinimo dozę, sekant Kleinerman R. ir kt. [6] autorių patirtimi, buvo nustatyta, kad ginekologinio vėžio (N=605) pacienčių, kurioms buvo taikyta neutronų ^{252}Cf brachiterapija, grupėje per 25 metų laikotarpį išsivystė 46 APPN. 17 iš jų buvo diagnozuota didelė, 5 – vidutiniška, 21 – mažą apšvitą patyrusiose organizmo srityse ir 3 APPN – hematologinėje terpėje. Ginekologinio vėžio pacienčių (N=538), kurioms buvo taikyta fotonų ^{60}Co brachiterapija, grupėje per 25 metų laikotarpį išsivystė 37 APPN. 14 iš jų diagnozuoti didelės, 3 – vidutiniškos, 16 – mažos apšvitos organizmo srityse ir 4 APPN – hematologinėje terpėje (1 lentelė).

Nors APPN dažnis tarp neutronų ^{252}Cf BT ir fotonų ^{60}Co brachiterapija gydytų jaunų (<57,43 m) ir vyresnių (≥57,70 m) pacienčių buvo panašus, tačiau vyresnio amžiaus visų tyrime dalyvavusių pacienčių grupėje (≥57,43 metų) buvo diagnozuota statistiškai reikšmingai daugiau ($p<0,017$) antrųjų pirminių vėžio atvejų (2 lentelė).

Gimdos kaklelio vėžio pacienčių duomenis analizuojant pagal vietiskai išplitusio vėžio stadijas, gauta, kad metastazavimo dažnis abiejose II B vėžio stadijos pacienčių,

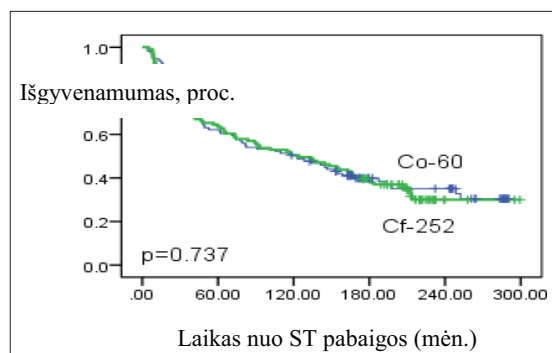
gavusių skirtingą brachiterapijos rūšį, grupėse buvo vienodas (2 pav.). Tuo tarpu lokalūs vėžio recidyvai buvo statistiškai reikšmingai retesni tarp pacienčių, gydytų neutronų ^{252}Cf brachiterapija ($p=0,024$) (3 lentelė).

Gimdos kaklelio vėžio pacienčių, sirgusių III B stadijos vėžiu, gydymo rezultatai parodė, kad pacienčių, gydytų neutronų ^{252}Cf brachiterapija, grupėje ilgalaikis (5, 10, 15 metų) išgyvenamumas buvo 10–12 proc. geresnis ($p=0,004$), palyginti su pacientėmis, gydytomis standartinė fotonų spinduline terapija (3 pav.). Vėlyvųjų komplikacijų dažniai abiejose neutronų ^{252}Cf ir fotonų ^{60}Co brachiterapiją gavusių pacienčių grupėse nesiskyrė. Išimtis - hidronefrozės. Hidronefrozium rašta statistiškai reikšmingai gausiau tarp rutininę fotonų ^{60}Co brachiterapiją gavusių pacienčių ($p=0,039$).

Tyrimo metu buvo nušatyti šie pagrindiniai rizikos veiksniai, statistiškai reikšmingai turintys įtakos pacienčių išgyvenimo prognozei. Neutronų ^{252}Cf brachiterapija gydytų pacienčių grupėje – histologinis APPN tipas (plokščialąstelinė karcinoma), o rutininę fotonų ^{60}Co brachiterapiją gavusių pacienčių grupėje - ir histologinis APPN tipas, ir vėžio recidyvas.

APPN, recidyvų ir metastazių dažniai abiejose vėžio gydymui taikytos brachiterapijos rūšies pacienčių grupėse buvo panašūs. Tikėtina, kad neutronų ^{252}Cf brachiterapijos radiogeninės ir kancerogeninės pasekmės yra adekvačios toms pasekmėms, kurios atsiranda po spindulinio gydymo fotonais.

Ilgalaikis 1143 ginekologinio vėžio pacienčių stebėjimas leido įvertinti APPN atsiradimo dažnius po šių pacienčių gautos neutronų ^{252}Cf apšvitos ir palyginti su pacienčių grupe, gydytų fotonų ^{60}Co brachiterapija. Tyrimo



2 pav. II B pacienčių išgyvenamumas priklausomai nuo brachiterapijos rūšies (^{252}Cf vs. ^{60}Co)

3 lentelė. Recidyvų ir metašazių paplitimo dažniai tarp skirtingą brachiterapijos rūšį gavusių II B stadijos gimdos kaklelio vėžio pacientų per 25 metų laikotarpį

Atokūs reiškiniai	Neutronų ^{252}Cf BT		Fotonų ^{60}Co BT		p-reiškėmė
	N	proc.	N	proc.	
<i>Recidyvai</i>					
Taip	9	7,44	19	17,12	0,024
Ne	112	92,56	92	82,88	
<i>Metašazės</i>					
Taip	10	8,26	14	12,61	0,277
Ne	111	91,74	97	87,39	

metu buvo gauta, kad lokali didelės dozės galios neutronų apšvita nesukėlė didesnio APPN skaičiaus, palyginti su fotoninės apšvitos pacientų grupe ($p=0,769$).

Lyginant su kitų šalių vėžio pacientėms taikytą suderintą ST praktika, mūsų tyrimo metu tirtų Lietuvos gimdos kaklelio vėžio pacientų, gydytų neutronų ^{252}Cf brachiterapija, išgyvenamumas buvo panašus į kitose šalyse gautus rezultatus [17–19]. Dar daugiau - mūsų tyrimo pacientų grupė buvo homogeniška (analizuotos tik IIB-III B stadijos pacientės), o kitose šalyse buvo tiriamos visų stadijų pacientės (mišri, nehomogeniška grupė).

Išvados

1. Per 25 metų laikotarpį tarp 605 pacientų, gydytų neutronų ^{252}Cf brachiterapija ir 538 pacientų, gydytų fotonų ^{60}Co brachiterapija, stebėti 46 ir 37 APPN atvejai, atitinkamai.

2. APPN dažnis buvo panašus tarp vėžio pacientų, gavusių neutronų ^{252}Cf brachiterapiją, palyginti su pacientėmis, gavusiomis fotonų ^{60}Co brachiterapiją, ir nesiskyrė nuo kitų šalių tyrėjų publikacijose pateikto APPN dažnio.

3. Didžiausi APPN dažniai nustatyti tarp didelę ir mažą apšvitos dozę gavusių švitinamo organizmo organų, o vidutinę apšvitos dozę gavusiuose organuose APPN buvo stebėti rečiausiai.

4. II B stadijos gimdos kaklelio vėžio pacientų išgyvenamumas buvo vienodas abiejose (fotonų ^{60}Co ir neutronų ^{252}Cf) brachiterapijos grupėse.

5. III B stadijos gimdos kaklelio vėžio pacientų išgyvenamumas neutronų ^{252}Cf brachiterapijos grupėje buvo 10–14 proc. didesnis palyginti su fotonų ^{60}Co brachiterapiją gavusių pacientų grupe ($p=0,004$).

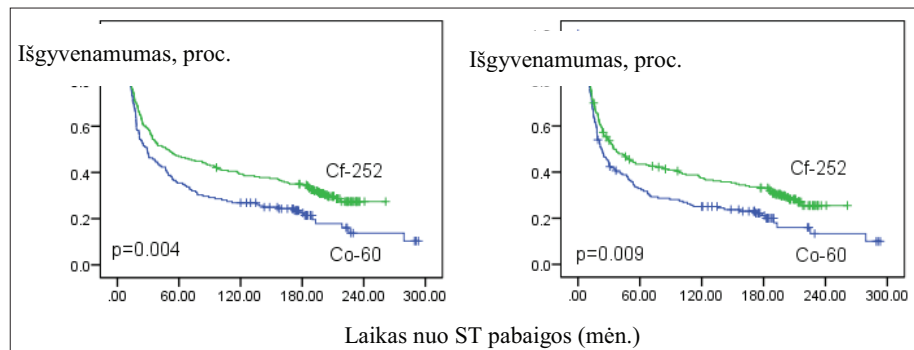
6. Išsamūs tyrimo rezultatai ir jų aptarimas paskelbtas 3-juose tarptautiniuose mokslo žurnaluose [20–22].

Padėka

Projektą rėmė Lietuvos mokslo taryba (sutarties Nr. MIP-036/2013).

Literatūra

- Globocan 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Ancukiewicz M, Hall E, Goitein M, Wong W, Paganetti H. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res.* 2007; 167(1):12–42. <http://dx.doi.org/10.1667/RR0527.1>
- Trott KR. Second cancers after radiotherapy. In: Vand der Kogel Jr. *Basic clinical radiobiology*. London: Hodder publ 2008.
- Tubiana M. *Radiobiologie. Herman/Medicine*: Paris 2008.
- Hall EJ, Giaccia A. *Radiobiology for the radiologist*. Lippincott, Williams and Wilkins. 2006.
- Kleinerman RA, Boice JD, Jr Storm HH, Sparen P, Andersen A, Pukkala E, Lynch CF, Hankey BF, Flannery JT. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. *Cancer.* 1995; 76(3):442–52. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19950801\)76:3<442::CNCR2820760315>3.0.CO;2-L](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19950801)76:3<442::CNCR2820760315>3.0.CO;2-L)
- Ota T, Takeshima N, Tabata T, Hasumi K, Takizawa K.



OS – bendras išgyvenamumas				DFS – išgyvenamumas be ligos					
	5 m.	10 m.	15 m.	p-reiškėmė		5 m.	10 m.	15 m.	p-reiškėmė
^{252}Cf	46,9	39,3	34,6	0,004	^{252}Cf	43,4	37,5	33,2	0,009
^{60}Co	35,4	26,9	22,5		^{60}Co	32,9	25,1	21,1	

3 pav. III B pacientų išgyvenamumas priklausomai nuo vėžio gydymui taikytos brachiterapijos rūšies (^{252}Cf vs. ^{60}Co)

- Treatment of squamous cell carcinoma of the uterine cervix with radiation therapy alone: long-term survival, late complications, and incidence of second cancers. *Br J Cancer* 2007; 97(8):1058–62.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604005>
8. Arnold M, Liu L, Kenter GG, Creutzberg CL, Coeberg JW, Soerjomataram I. Radiotherapy and oncology. 2014; 111(3):374–381. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.04.011>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.04.011>
 9. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Kaijser M, Anderson M, Fossa SD, Joensuu H, Boice JD, Kleinerma RA, Travis LB. Second cancers among 104760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *JNCI* 2007; 99(21):1634–42.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djm201>
 10. Ohno T, Kato S, Sato S, Fukuhisa K, Nakano T, Tsuji H, Arai T. Long-term survival and risk of second cancers after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(3):740–5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.028>
 11. Maruyama Y, van Nagell J, Yoneda J. et al. A review of californium-252 neutron brachytherapy for cervical cancer. *Cancer* 1991; 68:1189e1197.
 12. Maruyama Y, Feola JM, Beach J. HeLa cell tumor response to ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{252}Cf radiations and cisplatin chemotherapy in nude mice. *Cancer* 1984; 54:247e252.
 13. Maruyama Y, Mesina J, Yudelev M. et al. New understanding from Cf brachytherapy trials and consideration for neutron brachytherapy f bulky gyn carcinoma for future. *Strahlenther Onkol* 1994; 50:1123e1135.
 14. Tacev T, Ptackova B, Strnad V. Californium-252 versus conventional gamma radiation in the brachytherapy of advanced cervical carcinoma: Long-term treatment results of a randomized study. *Strahlenther Onkol* 2003; 179:377e384.
 15. Marjina LA. High dose rate ^{252}Cf neutron intraluminal brachytherapy for treatment of cervical carcinoma and corpus carcinoma. *Chin J Radiat Oncol* 1997; 6:145e146.
 16. Valuckas KP, Samerdokienė V, Janulionis E, Atkočius V. Atokūs rezultatai gimdos kaklelio vėžio pacientėms po suderintos spindulinės terapijos. *Sveikatos mokslai*, 2014; 24(4):111–4.
<http://dx.doi.org/10.5200/sm-hs.2014.077>
 17. Zhao H, Wang K, Sun J. et al. Clinical report on external irradiation combined with californium-252 neutron intraluminal brachytherapy for cervical carcinoma treatment. *Tumori* 2007; 93:636e640.
 18. Lei X, Qian CY, Qing Y. et al. Californium-252 brachytherapy combined with external-beam radiotherapy for cervical cancer: Long-term treatment results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81:1264e1270.
 19. Chen SW, Liang JA, Yang SN. et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol* 2003; 67:69e76.
 20. Janulionis E, Valuckas KP, Liukpetrytė S, Samerdokienė V, Atkocius V. Californium versus cobalt brachytherapy combined with external-beam radiotherapy for IIB stage cervical cancer: long-term experience of a single institute. *Journal of Contemporary Brachytherapy* 2015; 7(5):346–51.
<http://dx.doi.org/10.5114/jcb.2015.55117>
 21. Samerdokienė V, Valuckas KP, Janulionis E, Atkocius V, Rivard MJ. Second primary malignancies after radiotherapy including HDR ^{252}Cf brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy* 2015; 14:898–904.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2015.06.006>
 22. Ulinskas K, Janulionis E, Valuckas KP, Samerdokienė V, Atkocius V, Rivard MJ. Long-term results for stage IIIB cervical cancer patients receiving external beam radiotherapy combined with either HDR ^{252}Cf or HDR ^{60}Co intracavitary brachytherapy. *Brachytherapy* 2016.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2016.02.004>

LONG-TERM RESULTS IN CERVICAL AND UTERINE CANCER PATIENTS TREATED WITH COMBINED PHOTON AND NEUTRON RADIOTHERAPY

V. Samerdokienė, K.P. Valuckas, E. Janulionis, V. Atkočius

Key words: second primary neoplasms, radiotherapy, uterus and cervical cancer, long term results.

Summary

During the long period of time radiation therapy used to cure oncological diseases can cause second primary malignancies (SPM). In this investigation the spread of SPM was evaluated between 1143 pts treated with radiation therapy (RT) during the period of 1989-1999 with cervix uteri stage II B and III B and corporis uteri stages I-III. One group of pts (N=538) was irradiated with external ^{60}Co gamma therapy and high dose rate (HDR) photon ^{60}Co brachytherapy, another (N=605) with ^{60}Co external gamma therapy and HDR ^{252}Cf neutron brachytherapy.

There are enough data about frequency of SPM after external ^{60}Co gamma therapy, SPM location and delivery dose. Data about frequency of SPM after neutron ^{252}Cf brachytherapy was not found. Our 25 years follow-up of pts received HDR photon ^{60}Co or neutron ^{252}Cf brachytherapy revealed that in 1143 cases 83(7.26 %) SPM were diagnosed. 46 (4.02%) of them were treated with neutron ^{252}Cf brachytherapy, 37 (3.24%) with gamma ^{60}Co brachytherapy (where was no significant statistical difference: $p=0.554$). The frequency of SPM in Lithuanian population irradiated with gamma ^{60}Co or neutron ^{252}Cf brachytherapy was similar with the data from other countries. Survival of locally spread II B cancer stage was the same in both brachytherapy groups. Stage III B pts had significant better survival with neutron ^{252}Cf brachytherapy (difference 10-12 %: $p=0.004$). The largest frequencies of SPM was noticed in heavy and low irradiated anatomic sites. In medium irradiated doses SPM were rare. Recurrences were found statistically significant less in group treated with ^{252}Cf brachytherapy. Three publications in ISI base journals were published (two-Q-1 and one Q-2 level).

Correspondence to: Vitalija.Samerdokiene@gmail.com