

Ocena toksyczności skojarzonego leczenia radiochemioterapią u chorych na raka szyjki macicy w stopniach klinicznego zaawansowania IB, IIB i IIIB napromienianych z jednoczesnym podawaniem cisplatyny

Toxicity of combined radiotherapy and cisplatin in patients with FIGO stage IB, IIB and IIIB cervical cancer undergoing radiochemotherapy

Оценка токсичности комбинационного лечения радиохимиотерапией у больных раком шейки матки в стадиях клинического развития IB, IIB и IIIB, подвергаемых облучению при параллельном приеме цисплатина

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

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

² Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Lucyna Kępka

Correspondence to: Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Rak szyjki macicy jest szóstym co do częstości występowania nowotworem u kobiet na świecie. W chwili rozpoznania ponad połowa pacjentek ma miejscowo zaawansowaną chorobę. Radioterapia jest podstawową metodą leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy. Celem pracy była ocena tolerancji narządów krytycznych w trakcie leczenia metodą radiochemioterapii u chorych na raka szyjki macicy w stopniach IB, IIB i IIIB klinicznego zaawansowania. Materiał stanowiło 726 kolejnych chorych z rozpoznaniem i potwierdzonym badaniem histopatologicznym rakiem szyjki macicy w stopniach IB, IIB i IIIB klinicznego zaawansowania, zakwalifikowanych do leczenia skojarzonego radiochemioterapią w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie. U wszystkich chorych w I etapie leczenia stosowano teleradioterapię na obszar miednicy mniejszej z objęciem narządu rodnego i elektywnie regionalnych węzłów chłonnych miednicy mniejszej. Pacjentki napromieniano fotonami x o energiach 6 lub 15 MeV. Dawki całkowite wahały się od 44 do 50 Gy, frakcjonowane 5 dni w tygodniu po 2 Gy. Toksyczność hematologiczną oceniano, stosując tabelę oceny nasilenia działań niepożądanych wg NCI zgodną ze skalą RTOG/EORTC dla oceny wczesnych reakcji popromiennych dla szpiku kostnego. Niedokrwistość (Hb < 11,0 g/dl) stwierdzono w trakcie leczenia u 67 (9,8%) chorych. W grupie pacjentek poniżej 60 lat stwierdzono występowanie niedokrwistości u 54/494 (10,9%), zaś w przypadku starszych – u 13/187 (7%). W badanej grupie małopłytkowość poniżej $100 \times 10^9/l$ wystąpiła w trakcie leczenia w 36 (5,3%) przypadkach. Spośród 292 chorych, u których stwierdzono leukopenię w stopniach 2., 3. i 4., u 242 była ona przyczyną niepodania pełnej, założonej pierwotnie liczby kursów chemioterapii. **Wnioski:** 1) Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy w sposób skojarzony radiochemioterapią zwiększa toksyczność, głównie hematologiczną. Z tego powodu prawie 1/3 chorych nie otrzymała zaplanowanych kursów cisplatyny. 2) Nieznacznie zwiększona toksyczność u chorych starszych nie miała wpływu na możliwość realizacji leczenia radiochemioterapią. 3) Wczesne odczyny popromienne układu moczowego i pokarmowego nie miały istotnego wpływu na realizację zaplanowanego leczenia.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, badanie mikrobiologiczne, powikłania popromienne, radioterapia, posiew moczu

Summary

Cervical cancer is the sixth most common malignancy in the females worldwide. At the time of detection, over one-half of the patients present with locally advanced disease. Radiotherapy is currently the mainstay of treatment of advanced cervical cancer. The aim of this paper was a critical assessment of tolerance of critical organs to combined radiochemotherapy. Study material consisted of 726 consecutive patients diagnosed with cervical cancer confirmed by histological study at FIGO stages IB, IIB and IIIB, qualified for combined radiochemotherapy at the Department of Oncologic Gynecology at the The Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw. Initially, all patients received external beam radiotherapy over the pelvis encompassing their genital system and electively regional lymph nodes. Patients were irradiated using photons X at 6-15 MeV. Total doses ranged from 44 to 50 Gy, in 2 Gy fractions 5 days-a-week. Hematological toxicity was assessed using NCI-approved tables based of the RTOG/EORTC scale for early radiation-induced bone-marrow reaction. Anemia (Hb < 11.0 g/dl) was noticed in 67 (9.8%) patients. In the group of patients under 60, anemia was noticed in 54/494 (10.9%) cases, while in those over 60 – in 13/187 (7%) cases. Thrombocytopenia (PLT < 100 × 10⁹/L) developed in 36 (5.3%) cases. In 242 out of 292 patients diagnosed with leukopenia at grades 2, 3 or 4, this resulted in non-administration of the entire, preplanned number of chemotherapy courses. **Conclusions:** 1) Combined treatment of late-stage cervical cancer by radiochemotherapy increases toxicity, mainly hematological. Therefore nearly 1/3 of the patients have not received preplanned courses of cisplatin. 2) Slightly increased toxicity in elderly patients did not affect the radiochemotherapy protocol. 3) Early radiation-induced reactions on the part of urinary and digestive systems did not affect the preplanned therapy.

Key words: cervical cancer, microbiological study, radiation-induced complications, radiotherapy, urine culture

Содержание

Рак шейки матки у женщин занимает среди других опухолей шестое место в мире по частоте возникновения. В момент диагностирования у более половины пациенток болезнь имеет форму местной развитой стадии. Радиотерапия является основным методом лечения в развитой стадии рака шейки матки. Целью работы была оценка выносливости критических органов в процессе радиохимиотерапии у больных раком шейки матки в стадиях IB, IIB и IIIB клинического прогрессирования. Материал составили 726 больных с диагностированным и подтвержденным гистопатологическим исследованием раком шейки матки в стадиях IB, IIB и IIIB клинического прогрессирования, квалифицированных для комбинационного лечения радиохимиотерапией в Клинике Онкологической Гинекологии Онкологического Центра – Института в Варшаве. У всех больных на I этапе лечения применяли телерадиотерапию на область малого таза, включая детородные органы и планоно региональные лимфатические узлы малого таза. Пациенток подвергали облучению фотонами x с энергией 6 или 15 MeV. Полные дозы от 44 до 50 Gy, фракционировали 5 дней в неделю по 2 Gy. Гематологическую токсичность оценивали, применяя таблицу оценки усиления побочных эффектов по NCI, в соответствии со шкалой RTOG/EORTC для оценки ранних пострadiационных реакций спинного мозга. Анемию (Hb < 11,0 г/дл) в ходе курса лечения выявили у 67 (9,8%) больных. В группе пациенток моложе 60 лет констатировали наличие анемии у 54/494 (10,9%), а в группе старших – у 13/187 (7%). В испытываемой группе тромбоцитопении ниже 100 × 10⁹/л выявили в процессе лечения в 36 (5,3%) случаях. Из числа 292 больных, у которых констатировали лейкопению в стадии 2, 3 и 4, у 242 она стала причиной отмены полного, первоначально назначенного числа курсов химиотерапии. **Выводы:** 1) Комбинационное лечение радиохимиотерапией рака шейки матки в развитой стадии увеличивает токсичность, в основном гематологическую. Ввиду этого почти 1/3 больных не получила плановых курсов лечения цисплатином. 2) Незначительно повышенная токсичность у пожилых лиц не повлияла на возможность применения курса радиохимиотерапии. 3) Ранние пострadiационные реакции мочевыделительной системы и ЖКТ не повлияли существенным образом на запланированный курс лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, микробиологические анализы, пострadiационные осложнения, радиотерапия, посев мочи

WSTĘP

Rak szyjki macicy jest szóstym co do częstości występowania nowotworem u kobiet na świecie⁽¹⁾. W chwili rozpoznania ponad połowa pacjentek ma miejscowo zaawansowaną chorobę. Radioterapia jest podstawową metodą leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy. Od połowy lat dziewięćdziesiątych standardem

INTRODUCTION

Cervical cancer is the sixth most common malignancy in the females worldwide⁽¹⁾. At the time of diagnosis, over one-half of patients have locally advanced disease. Radiotherapy is the basic treatment modality in late-stage cervical cancer. Since mid-1990s, standard procedure in most center worldwide is simultaneous

postępowania w większości ośrodków na świecie jest jednoczesne stosowanie chemio- i radioterapii. Wiele randomizowanych badań⁽²⁻⁴⁾ wykazało, że ten sposób leczenia zwiększa kontrolę nad rozprzestrzenianiem się choroby w obrębie miednicy, a także znacząco zwiększa wskaźniki przeżywalności. Cotygodniowe podawanie cisplatyny w dawce 40 mg/m² w połączeniu z radioterapią zwiększa wrażliwość na napromienianie i pozwala na poprawę wskaźników terapeutycznych. Jednak najczęstszym działaniem niepożądanym stosowanego cytostatyku, nawet w dawkach przyjętych za standardowe, jest supresja szpiku występująca niezależnie od wieku chorych, co przy napromienianiu obszaru miednicy mniejszej może zwiększać toksyczność hematologiczną^(5,6).

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena tolerancji narządów krytycznych w trakcie leczenia metodą radiochemioterapii u chorych na raka szyjki macicy w stopniach klinicznego zaawansowania IB, IIB i IIIB.

MATERIAŁ I METODYKA

Materiał stanowi 726 kolejnych chorych z rozpoznany i potwierdzonym badaniem histopatologicznym rakiem szyjki macicy w stopniach IB, IIB i IIIB klinicznego zaawansowania, zakwalifikowanych do leczenia skojarzonego radiochemioterapią w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie. Opracowaniu zostały poddane pacjentki leczone od 01.01.2001 do 31.12.2005 roku. Wiek chorych wahał się od 22 do 85 lat (średnia wieku: 52 lata). Stopień klinicznego zaawansowania ustalano wg klasyfikacji FIGO z 1987 roku na podstawie badania przedmiotowego i ginekologicznego oraz badań dodatkowych pozwalających wykluczyć obecność przerzutów odległych. Wykorzystywano w tym celu badania ultrasonograficzne, tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy, urografię, badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz morfologię krwi i oznaczenia biochemiczne, ze szczególnym uwzględnieniem czynnościowych parametrów nerkowych i wątrobowych. W przypadkach podejrzanych o naciekanie pęcherza moczowego lub odbytnicy wykonywano odpowiednio cystoskopię lub rektoskopię. Wykluczono z analizy 19 chorych, u których stwierdzono współwystępowanie drugiego nowotworu, 16 pacjentek, które nie wyraziły zgody na zastosowanie leczenia skojarzonego bądź u których w chwili kwalifikacji stwierdzono przeciwwskazania do podawania cisplatyny, 4 chore, które samowolnie przerwały leczenie, oraz 6 pacjentek, które nie ukończyły terapii z powodu krwotoku z narządu rodowego i progresji choroby w trakcie leczenia. Analizie poddano 681 chorych. U 659 pacjentek stwierdzono raka płaskonabłonkowego, natomiast u 22 – raka gruczołowego. U wszystkich chorych w I etapie leczenia stosowano

chemo- i radioterapię. Several randomized trials⁽²⁻⁴⁾ revealed that this approach provides improved control over spread of disease within the pelvis and significantly better survival indices. Once-weekly administration of cisplatin at a dose of 40 mg/m² combined with radiotherapy enhances tumor sensitivity to radiation and improves therapeutic response. However, the most common adverse effect of this agent, even applied at standard doses, is bone marrow suppression developing independent of patients' age. When faced with concomitant irradiation of pelvic area, this may considerably increase hematological toxicity^(5,6).

AIM OF PAPER

The aim of this paper was to assess tolerance of radiochemotherapy by critical organs in patients with cervical cancer at FIGO stages IB, IIB and IIIB.

MATERIAL AND METHOD

Analyzed population consists of 726 consecutive patients diagnosed with cervical cancer confirmed by pathological study, at FIGO stages IB, IIB and IIIB, qualified for combined treatment by radiochemotherapy at the Department of Genital Malignancies of the Oncology Center – Institute in Warsaw. Analysis encompasses data of patients treated since 01.01.2001 thru 31.12.2005. Patients' age ranged from 22 to 85 years (mean age: 52 years). Clinical stage was determined using the 1987 FIGO classification based on physical and gynecologic examination and ancillary studies, enabling exclusion of distant metastases. To this purpose, the following diagnostic modalities have been used: sonography, computed tomography of the abdomen and pelvis, urography, chest X-ray and peripheral blood count, as well as laboratory tests, in particular parameters assessing renal and hepatic function. In cases of suspected infiltration of urinary bladder or rectum, cystoscopy or rectoscopy was performed as needed. The following subgroups of patients were not included in the analysis: persons with coexisting second neoplasm (n=19), those who did not accept combined treatment (n=16), persons with contraindications for cisplatin (n=4), those who interrupted treatment self-willed and those who did not complete preplanned treatment due to genital hemorrhage and progression of their disease during treatment (n=6). Overall, final analysis encompassed 681 patients. Histological study revealed planoepithelial cancer in 659 patients and adenomatous cancer in 22. As first phase of their treatment, all patients underwent external beam radiotherapy over the pelvis, encompassing genital system and, electively, regional pelvic lymph nodes. In patients with invasion of common iliac and periaortal lymph nodes revealed by CT scan, irradiated area was expanded using the so-called "chimney technique", to include also retroperitoneal lymph nodes. Radiotherapy was realized by conformal 3D technique using computed tomography for planning.

teleradioterapię na obszar miednicy mniejszej z objęciem narządu rodnego i elektywnie regionalnych węzłów chłonnych miednicy mniejszej. U chorych z zajęciem węzłów chłonnych biodrowych wspólnych i okołoaortalnych stwierdzonym w badaniu KT powiększono obszar napromieniania, stosując technikę tzw. komina, i objęto nim również węzły chłonne zaotrzewnowe. Stosowano technikę napromieniania konformalną 3D z wykorzystaniem tomografii komputerowej do planowania leczenia. Napromieniano chore fotonami x o energiach 6 lub 15 MeV. Dawki całkowite wahały się od 44 do 50 Gy, frakcjonowane 5 dni w tygodniu po 2 Gy. Przy napromienianiu z objęciem węzłów chłonnych okołoaortalnych zmniejszano dawkę frakcyjną do 1,8 Gy. W II etapie leczenia stosowano brachyterapię HDR z wykorzystaniem źródeł ¹⁹²Ir w dawce 30 Gy (4×7,5 Gy). Dawkę z brachyterapii specyfikowano w punkcie A. U chorych, u których nie uzyskano warunków do brachyterapii, kontynuowano napromienianie z pól zewnętrznych zmniejszonych i ograniczonych do narządu rodnego, obejmując naciek nowotworowy z marginesem tkanek zdrowych, tzw. *boost*, do dawki całkowitej 66 Gy. W trakcie teleradioterapii stosowano cisplatinę w dawce 40 mg/m² jeden raz w tygodniu – już od pierwszych dni napromieniania. Standardowo planowano podanie 5 kursów chemioterapii, natomiast u chorych napromienianych dodatkowo na zmniejszone pola, tzw. *boost* – 6 kursów. W trakcie brachyterapii nie stosowano cisplatinę. Badania kontrolne w trakcie napromieniania były prowadzone raz w tygodniu z oceną tolerancji i toksyczności tego leczenia.

Toksyczność hematologiczną oceniano, stosując tabelę oceny nasilenia działań niepożądanych wg NCI (National Cancer Institute) zgodną ze skalą RTOG/EORTC dla oceny wczesnych reakcji popromiennych dla szpiku kostnego. Tolerancję leczenia i odczyn popromienne ze strony pęcherza moczowego i jelit oceniano wg skali RTOG/EORTC dla wczesnej reakcji popromiennej tych narządów (załącznik 1). Nasilenie działań niepożądanych i odczynów popromiennych oceniono dla całej badanej grupy oraz z uwzględnieniem podziału pacjentek na dwie kategorie wieku – chore poniżej i powyżej 60. roku życia.

WYNIKI

W całej analizowanej grupie 681 chorych leczonych radiochemioterapią obliczono procentowy udział chorych w zależności od ilości podanych kursów chemioterapii: 6 kursów chemioterapii trzymało 51 (7,5%), 5 kursów – 238 (34,9%), 4 kursy – 249 (36,6%), 3 kursy – 82 (12%), 2 kursy – 36 (5,3%), a 1 kurs – 25 (3,7%). Wartości te przedstawiono na rys. 1.

Dla całej badanej grupy wyszczególniono sytuacje kliniczne, których nie można było zakwalifikować do powikłań toksycznych leczenia ze strony układu krwiotwórczego, pęcherza moczowego lub jelit, a które stanowiły istotny powód ograniczenia ilości kursów zastosowanej

Patients were irradiated using photons X at energy levels of 6 or 15 MeV. Total absorbed doses ranged from 44 to 50 Gy in fractions of 2 Gy five days a week. When peri-aortal lymph nodes were also included, fractions were reduced to 1.8 Gy. As phase II of their treatment, patients received HDR brachytherapy using ¹⁹²Ir sources at a dose of 30 Gy (4×7.5 Gy). Brachytherapy dose was specified against the A-point. When brachytherapy was impractical, external beam irradiation was continued, reducing irradiated area to the genital system, encompassing tumor-invaded tissues and a security margin, providing the so-called boost to a total dose of 66 Gy. At the same time, cisplatin was administered at a dose of 40 mg/m² once a week since the beginning of radiotherapy. Standard protocol consisted of 4 chemotherapy courses, while patients receiving a supplementary reduced-field radiotherapy boost – 6 courses. During brachytherapy, cisplatin was not administered. Follow-up examinations during radiotherapy were performed once a week, assessing tolerance and toxicity of this treatment protocol.

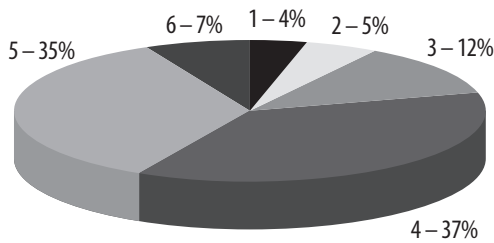
Hematological toxicity was assessed using the NCI (National Cancer Institute) – approved table of adverse effects concordant with the RTOG/EORTC scale for assessment of early radiation-induced bone marrow reactions. Tolerance of treatment and radiation-induced effects within bladder and bowels were assessed using the RTOG/EORTC scale for early post-radiation reactions of these organs (appendix 1). Severity of adverse effects and radiation-induced reactions were assessed for all patients combined and in age-related subgroups: those under and over 60.

RESULTS

In the entire analyzed group of 681 patients undergoing radiochemotherapy, we calculated percent share of persons depending on number of completed chemotherapy courses: 51 patients (7.5%) received 6 courses, 238 patients (34.9%) – 5 courses, 249 patients (36.6%) – 4 courses, 82 patients (12%) – 3 courses, 36 patients (5.3%) – 2 courses and 25 patients (3.7%) – 1 course. Corresponding values are presented in fig. 1.

For the entire study population clinical situations were determined, which could not be considered toxic complications of treatment on the part of the hematopoietic system, bladder or bowels, but which nevertheless constituted an important premise for reducing the number of chemotherapy courses administered or its definitive cessation. Number and percent share of patients in particular situations was the following:

- 164 patients (24.1%) received only 4 cisplatin courses because of overly delayed implementation of chemotherapy;
- 12 patients (1.8%) received only 2 or 3 chemotherapy courses due to elevation of serum creatinin level over 2 mg%;



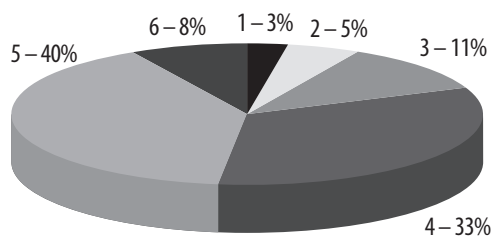
Rys. 1. Procentowy udział chorych w zależności od ilości podanych kursów chemioterapii

Fig. 1. Percent share of patients depending on number of completed chemotherapy courses

chemioterapii bądź jej definitywnego zakończenia. Liczbowy i procentowy udział chorych w opisywanych sytuacjach przedstawiał się następująco:

- 164 chore (24,1%) otrzymały jedynie 4 kursy cisplatyny z powodu zbyt późnego włączenia chemioterapii;
- 12 chorych (1,8%) zakończyło chemioterapię na 2 lub 3 kursach z powodu podwyższenia parametrów kreatyniny powyżej 2 mg%;
- 19 chorych (2,8%) odmówiło kontynuowania chemioterapii po 1. lub 2. kursie cisplatyny;
- u 24 chorych (3,5%) przerwano podawanie cisplatyny po 3, 4 i 5 kursach z powodu bólów brzucha, biegunki i wymiotów;
- u 9 chorych (1,3%) zakończono podawanie cisplatyny po 2 i 4 kursach z powodu podwyższenia parametrów wątrobowych;
- u 5 chorych (0,07%) przerwano leczenie i nie ukończono radioterapii z powodu pogorszenia stanu ogólnego i zaburzeń krążenia po podaniu 1 lub 2 kursów chemioterapii.

Ilość podanych kursów chemioterapii obliczono oddzielnie dla chorych w dwóch przedziałach wiekowych – poniżej 60 lat oraz ukończone i powyżej 60 lat. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 1 i przedstawiono graficznie na rys. 2 – dla pacjentek poniżej 60 lat i rys. 3 – dla starszych. Toksyczność hematologiczną oceniano przy zastosowaniu 5-stopniowej tabeli oceny nasilenia działań niepożądanych, zgodnej ze skalę RTOG/EORTC dla oceny wczesnych reakcji popromiennych dla szpiku kostnego.



Rys. 2. Procentowy udział chorych w wieku poniżej 60 lat w zależności od liczby podanych kursów chemioterapii

Fig. 2. Percent share of patients under 60 depending on number of administered chemotherapy courses

Liczba podanych kursów chemioterapii Number of administered chemotherapy courses	Wiek <60 lat 494 (100%) Age <60 years 494 (100%)	Wiek ≥60 lat 187 (100%) Age ≥60 years 187 (100%)
6 kursów 6 courses	41 (8,3%)	10 (5,3%)
5 kursów 5 courses	196 (39,7%)	42 (22,5%)
4 kursy 4 courses	163 (33,0%)	86 (46,0%)
3 kursy 3 courses	56 (11,3%)	26 (13,9%)
2 kursy 2 courses	25 (5,1%)	11 (5,9%)
1 kurs 1 course	13 (2,6%)	12 (6,4%)

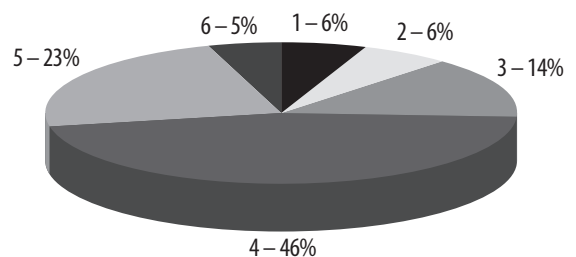
Tabela 1. Zależność liczby podanych kursów chemioterapii od wieku chorych

Table 1. Correlation between number of completed chemotherapy courses and patients' age

- 19 pacjentów (2,8%) odmówiło kontynuowania chemioterapii po 1 lub 2 kursach;
- 24 pacjentów (3,5%) przerwało podawanie cisplatyny po 3, 4 lub 5 kursach z powodu bólów brzucha, biegunki i wymiotów;
- 9 pacjentów (1,3%) przerwało podawanie cisplatyny po 2 i 4 kursach z powodu podwyższenia parametrów wątrobowych;
- 5 pacjentów (0,07%) przerwało leczenie i nie ukończyło radioterapii z powodu pogorszenia ogólnego stanu i zaburzeń krążenia po podaniu 1 lub 2 kursów chemioterapii.

Liczba podanych kursów chemioterapii obliczono oddzielnie dla chorych w dwóch przedziałach wiekowych – poniżej 60 lat oraz ukończone i powyżej 60 lat. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 1 i przedstawiono graficznie na rys. 2 – dla pacjentek poniżej 60 lat i rys. 3 – dla starszych. Toksyczność hematologiczną oceniano przy zastosowaniu 5-stopniowej tabeli oceny nasilenia działań niepożądanych, zgodnej ze skalę RTOG/EORTC dla oceny wczesnych reakcji popromiennych dla szpiku kostnego.

Hematologiczną toksyczność oceniano przy zastosowaniu 5-stopniowej tabeli oceny nasilenia działań niepożądanych, zgodnej ze skalę RTOG/EORTC dla oceny wczesnych reakcji popromiennych dla szpiku kostnego.



Rys. 3. Procentowy udział chorych w wieku równym lub powyżej 60 lat w zależności od liczby podanych kursów chemioterapii

Fig. 3. Percent share of patients aged 60 and over depending on number of administered chemotherapy courses

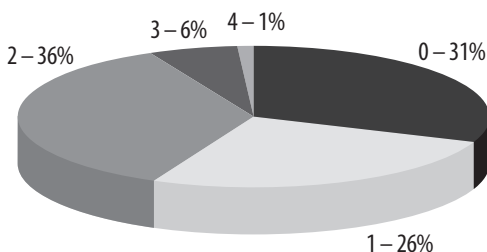
Niedokrwistość wyrażoną poziomem hemoglobiny poniżej 11,0 g/dl stwierdzono w trakcie leczenia u 67 (9,8%) chorych z badanej grupy i ze względu na niewielki praktyczny jej wpływ na przebieg leczenia nie dokonano dalszego podziału na stopnie nasilenia niedokrwistości, oceniając jedynie częstość występowania niedokrwistości w dwu uprzednio zdefiniowanych grupach wiekowych. W grupie pacjentek poniżej 60 lat stwierdzono występowanie niedokrwistości u 54 z 494 (10,9%), zaś w przypadku starszych – u 13 z 187 (7%).

W badanej grupie małopłytkowość poniżej $100 \times 10^9/l$ wystąpiła w trakcie leczenia w 36 (5,3%) przypadkach. Nasilenie leukopenii oceniano w stosunku do całej grupy oraz z uwzględnieniem przedziałów wiekowych. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 2 i przedstawiono graficznie na rys. 4 i 5.

Spośród 292 chorych, u których stwierdzono leukopenię w 2., 3. i 4. stopniu, u 242 była ona przyczyną niepodania pełnej, założonej pierwotnie liczby kursów chemioterapii. W tej grupie 110 pacjentek w 2. i 46 chorych w 3. i 4. stopniu toksyczności hematologicznej otrzymało leczenie wspomagające w postaci czynnika stymulującego wzrost granulocytów G-CSF. Stosowano filgrastim w dawkach 48 mln j.m. oraz 30 mln j.m. zależnie od masy ciała przez okres nie krótszy niż 5-7 dni, co pozwoliło kontynuować chemioterapię 128 pacjentkom – u 70 podano 4 kursy, u 39 – 3 kursy, a u 19 – 2 kursy cisplatyny. Należy podkreślić, że wszystkie te chore ukończyły leczenie napromienianiem, otrzymując należne dawki z radioterapii.

Oceniano stopień nasilenia wczesnych niepożądanych reakcji popromiennych ze strony pęcherza moczowego. Oceny dokonano w całej grupie oraz z uwzględnieniem przedziałów wiekowych. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 3 i przedstawiono graficznie na rys. 6 i 7.

Oceniano stopień nasilenia wczesnych niepożądanych reakcji popromiennych przewodu pokarmowego. Oceny dokonano w całej grupie oraz z uwzględnieniem przedziałów wiekowych. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 4 i przedstawiono graficznie na rys. 8 i 9.



Rys. 4. Procentowy udział chorych w zależności od stopnia nasilenia niepożądanej wczesnej reakcji popromiennej – leukopenii w całej badanej grupie

Fig. 4. Percent share of patients depending on severity of adverse early radiation-induced leukopenia in the entire study population

	Stopień nasilenia odczynu Severity of reaction				
	0	1	2	3	4
Leukocyty ($\times 10^9/l$) Leukocytes ($\times 10^9/l$)	$\geq 4,0$	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	$< 1,0$
Cała grupa: n=681 Entire group: n=681	208 (30,5%)	181 (26,6%)	246 (36,1%)	40 (5,9%)	6 (0,9%)
Wiek ≥ 60 lat: n=187 Age ≥ 60 years: n=187	53 (28,3%)	54 (28,9%)	64 (34,2%)	12 (6,4%)	4 (2,1%)
Wiek < 60 lat: n=494 Age < 60 years: n=494	156 (31,6%)	126 (25,5%)	182 (36,8%)	28 (5,7%)	2 (0,4%)

Tabela 2. Ocena nasilenia niepożądanego wczesnego reakcji popromiennej – leukopenii dla całej grupy oraz z uwzględnieniem przedziałów wiekowych

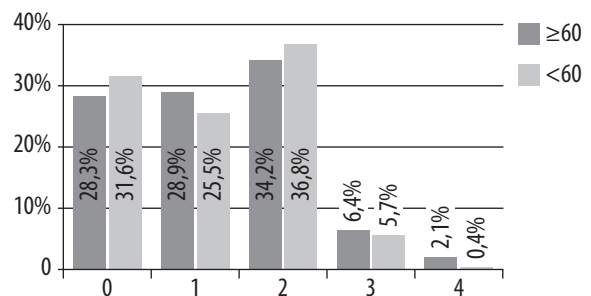
Table 2. Assessment of severity of adverse early radiation-induced leukopenia in the entire group and in subgroups stratified according to age

EORTC classification for early radiation-induced bone marrow reactions.

Anemia defined as hemoglobin level below 11.0 g/dl has been noticed in 67 (9.8%) patients in the study population. Due to a negligible effect thereof on course of treatment, no further stratification has been made in relation to severity of anemia, while focusing solely on incidence of anemia in both above-defined age groups. In patients under 60, anemia was noticed in 54/494 (10.9%), while in those aged 60 and over – in 13/187 (7%).

In the study population, thrombocytopenia below $100 \times 10^9/L$ was seen in 36 (5.3%) cases.

Severity of leukopenia was assessed in the entire group, taking into consideration age strata. Obtained results are summarized in table 2 and presented graphically in figs. 4 and 5. Among 292 patients with leukopenia at grades 2, 3 and 4,

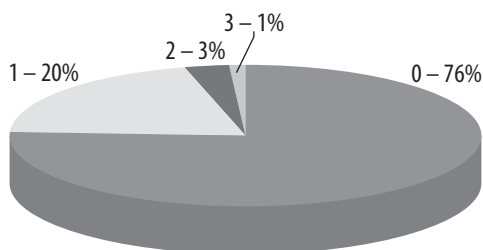


Rys. 5. Procentowy udział chorych w zależności od stopnia nasilenia niepożądanej wczesnej reakcji popromiennej – leukopenii z podziałem na dwie grupy wiekowe

Fig. 5. Percent share of patients depending on severity of early adverse radiation-induced leukopenia stratified in two age groups

OMÓWIENIE

Radiochemioterapia oparta na cisplatynie stała się obecnie standardem leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. Badania randomizowane przeprowadzone na dużej liczbie kobiet i opublikowane w USA w 1999 roku⁽²⁻⁴⁾ wykazały poprawę 3-letnich przeżyć o 10-18% w grupach chorych leczonych radiochemioterapią. Zysk terapeutyczny był największy w przypadku stosowania cisplatyny. Mechanizm działania cisplatyny to zwiększenie promieniowrażliwości słabo utlenowanych komórek nowotworowych, jednocześnie zwiększenie efektu letalnego napromieniania w guzie i zahamowanie naprawy uszkodzeń potencjalnie letalnych^(6,7). W Polsce tematem tym zajmował się między innymi Roszak⁽⁸⁾. W swojej rozprawie habilitacyjnej wykazał, że radiochemioterapia jest skuteczniejszą metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy aniżeli wyłączna radioterapia. Jednak nie wszystkie przeprowadzone badania wykazały wpływ na przeżycia. Pearcey i wsp.⁽⁹⁾ w badaniu kanadyjskim nie wykazali statystycznie istotnych różnic w przeżyciach chorych leczonych obiema metodami. W wielu pracach^(5,10) autorzy wskazują na trudności w leczeniu radiochemioterapią związane z toksycznością, dotyczącą głównie szpiku. Serkies i Jassem⁽¹¹⁾, oceniając możliwość realizacji założeń leczenia i wczesną toksyczność związaną z jednoczesną radiochemioterapią chorych na raka szyjki macicy, możliwość podania co najmniej 4 kursów chemioterapii stwierdzili w 74% przypadków, zaś zaplanowanych 5 kursów – w 45%. Toksyczność hematologiczna wyrażona leukopenią w 1. i 2. stopniu występowała w 44%, zaś w 3. i 4. stopniu – w 5%. Najpoważniejszą komplikacją uniemożliwiającą kontynuowanie radiochemioterapii okazało się upośledzenie funkcji nerek z mocznicą. Bardzo wartościowym aspektem omawianej pracy polskich autorów było wykazanie, że dodanie cisplatyny raz w tygodniu do frakcjonowanej radioterapii istotnie zwiększa toksyczność takiego leczenia. Roszak⁽⁸⁾ w swojej pracy wykazał wzrost toksyczności hematologicznej



Rys. 6. Procentowy udział chorych w zależności od stopnia nasilenia niepożądanego wczesnego reakcji popromiennej układu moczowego w całej badanej grupie

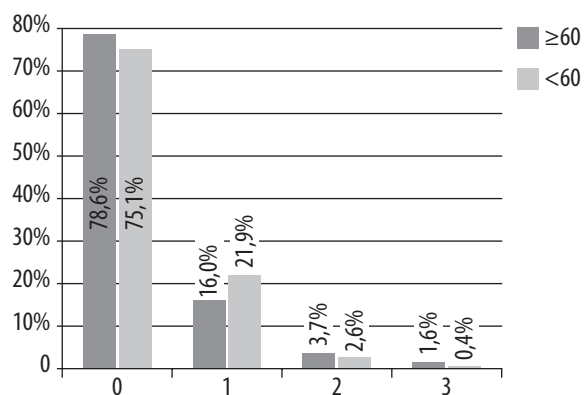
Fig. 6. Percent share of patients depending on severity of early radiation-induced digestive tract disorders in the entire study group

	Stopień nasilenia odczynu <i>Severity of reaction</i>				
	0	1	2	3	4
Odczyn wczesny układu moczowego <i>Early adverse reaction in the urinary tract</i>					
Cała grupa: n=681 <i>Entire group: n=681</i>	518 (76,1%)	138 (20,3%)	20 (2,9%)	5 (0,7%)	0
Wiek ≥60 lat: n=187 <i>Age ≥60 years: n=187</i>	147 (78,6%)	30 (16,0%)	7 (3,7%)	3 (1,6%)	0
Wiek <60 lat: n=494 <i>Age <60 years: n=494</i>	371 (75,1%)	108 (21,9%)	13 (2,6%)	2 (0,4%)	0

Tabela 3. Stopień nasilenia wczesnych niepożądanych reakcji popromiennych pęcherza moczowego dla całej grupy oraz z uwzględnieniem przedziałów wiekowych

Table 3. Severity of early radiation-induced bladder disorders in the entire group and stratified for age

in 242 persons this resulted in non-administration of the entire, preplanned number of chemotherapy courses. In this group, 110 patients with grade 2 hematological toxicity and 46 patients with toxicity grades 3 and 4 received supportive treatment in the form of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). Filgrastim was administered at doses 48 mln IU and 30 mln IU, depending on body mass over no less than 5-7 days, enabling resumption of chemotherapy in 128 patients: 70 thereof received 4 courses of cisplatin, 39 – 3 courses and 19 – 2 courses. Noteworthy is that all these patients completed radiotherapy, receiving entire preplanned total doses.



Rys. 7. Procentowy udział chorych w zależności od stopnia nasilenia niepożądanego wczesnego reakcji popromiennej układu moczowego z podziałem na dwie grupy wiekowe

Fig. 7. Percent share of patients depending on severity of early radiation-induced digestive tract disorders stratified for age

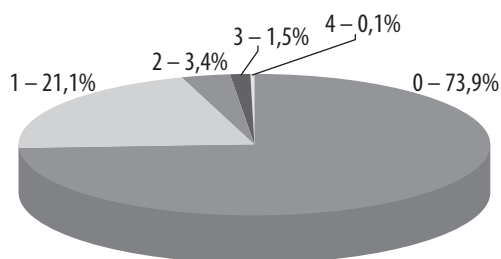
Odczyn wczesny przewodu pokarmowego <i>Early radiation-induced reaction of digestive tract</i>	Stopień nasilenia odczynu <i>Severity of reaction</i>				
	0	1	2	3	4
Cała grupa: n=681 <i>Entire group: n=681</i>	503 (73,9%)	144 (21,1%)	23 (3,4%)	10 (1,5%)	1 (0,1%)
Wiek ≥60 lat: n=187 <i>Age ≥60 years: n=187</i>	135 (72,2%)	36 (19,3%)	9 (4,8%)	7 (3,7%)	0
Wiek <60 lat: n=494 <i>Age <60 years: n=494</i>	368 (74,5%)	108 (21,9%)	14 (2,8%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)

Tabela 4. Stopień nasilenia wczesnych niepożądanych reakcji popromiennych przewodu pokarmowego dla całej grupy oraz z uwzględnieniem przedziałów wiekowych

Table 4. Severity of early radiation-induced digestive tract disorders in the entire group and stratified for age

dotyczącej poziomu hemoglobiny, liczby leukocytów i granulocytów, jednak nasilenie tych niepożądanych reakcji wczesnych ze strony układu krwiotwórczego nie stanowiło przeszkody w realizacji planowanego leczenia. Obserwował też nasilenie wczesnych odczynów popromiennych w odbytynicy, głównie w 1. stopniu, nie stwierdził zaś istotnego nasilenia innych wczesnych odczynów w tkankach zdrowych w stosunku do chorych leczonych wyłączną radioterapią. W badaniu, które przeprowadzili Tan i wsp.⁽¹²⁾, najczęstszą przyczyną niepodania wszystkich kursów chemioterapii były odczyny ze strony przewodu pokarmowego.

W naszej pracy wczesne niepożądane reakcje popromienne w różnym stopniu nasilenia wystąpiły: u 163 (23,9%) pacjentek – z układu moczowego, u 178 (26,1%) – z układu pokarmowego oraz u 473 (69,4%) badanych



Rys. 8. Procentowy udział chorych w zależności od stopnia nasilenia niepożądanej wczesnej reakcji popromiennej przewodu pokarmowego w całej badanej grupie

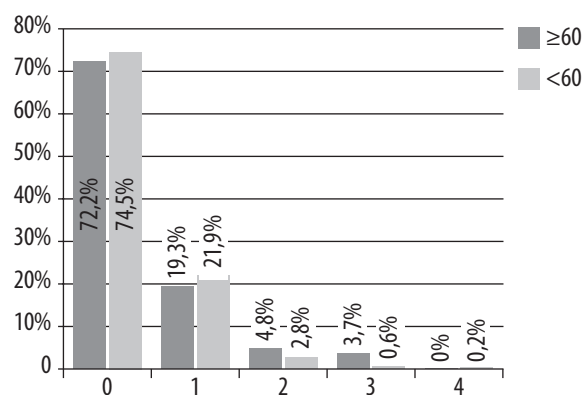
Fig. 8. Percent share of patients depending on severity of early radiation-induced digestive tract disorders in the entire study group

Analysis included severity of early adverse radiation-induced bladder disorders. Assessment encompassed the entire group taking into account age strata. Obtained results are summarized in table 3 and presented graphically in figs. 6 and 7.

Analysis included severity of early radiation-induced digestive tract disorders. Evaluation encompassed the entire group and age-dependent subgroups. Obtained results are summarized in table 4 and presented graphically in figs. 8 and 9.

DISCUSSION

Cisplatin-based radiochemotherapy currently is the standard treatment of patients with advanced cervical cancer. Randomized trials performed in the USA and published in 1999⁽²⁻⁴⁾ confirmed improvement of 3-years' survival rates by 10-18% in patients treated by radiochemotherapy. Clinical benefit was most pronounced with cisplatin-based protocols. Mechanism of action of cisplatin consists in enhanced radiosensitivity of poorly oxidized tumor cells, increased lethal effect of radiation within the tumor and inhibition of repair of potentially lethal damage^(6,7). In Poland, this issue has been explored by Roszak and others⁽⁸⁾. In his habilitation thesis, he demonstrated that radiochemotherapy is more effective in the treatment of late-stage cervical cancer than radiotherapy alone. However, not all studies published to date confirm such a favorable effect on survival. In a Canadian study, Pearcy et al.⁽⁹⁾ failed to demonstrate any significant difference in outcome of patients treated by either modality. In several papers^(5,10) authors highlight problems associated with radiochemotherapy, i.e. considerable toxicity mainly on the part of bone marrow. When assessing the ability to complete pre-planned treatment protocol and early radiochemotherapy-associated toxicity in patients with cervical cancer, Serkies and Jassem⁽¹¹⁾ report the probability of application



Rys. 9. Procentowy udział chorych w zależności od stopnia nasilenia niepożądanej wczesnej reakcji popromiennej przewodu pokarmowego z podziałem na dwie grupy wiekowe

Fig. 9. Percent share of patients depending on severity of early radiation-induced digestive tract disorders stratified for age

– z układu krwiotwórczego w postaci leukopenii. W porównaniu z omawianymi pracami leukopenia w naszym materiale występowała częściej, choć częstość tego powikłania w stopniach 3. i 4. jest podobna – 5% vs 6,8%. W trakcie obserwacji u 6 pacjentek stwierdzono leukopenię 4. stopnia. W porównaniu z innymi opracowaniami należy zwrócić uwagę na fakt, że leukopenia nie jest w nich powodem przerywania leczenia, zaś właściwe stosowanie leczenia wspomagającego pozwala na dokończenie radiochemioterapii z redukcją liczby kursów. U jednej z pacjentek po podaniu pełnej dawki teleterapii wystąpił odczyn 4. stopnia w postaci krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, wymagających stosowania przetoczenia krwi. Uniemożliwiło to zastosowanie brachyterapii u tej chorej. Podobne problemy dotyczące powikłań ze strony odbyticy opisywali inni autorzy⁽⁸⁾. Analogicznie do innych opracowań odczyn wczesny pęcherza moczowego i jelit w naszym materiale

of at least 4 chemotherapy courses at 74% and that of 5 courses – at 45%. Hematological toxicity manifesting by leukopenia grade 1 and 2 was noticed in 44% of the patients and leukopenia grade 3 and 4 – in 5%. The most severe complication precluding adherence to treatment protocol was renal failure manifesting by uremia. A most valuable contribution of this paper by Polish authors is the statement that addition of cisplatin administered once-weekly to fractional radiotherapy significantly increased toxicity of this regimen. Roszak⁽⁸⁾ noticed more pronounced hematological toxicity affecting the level of hemoglobin, leukocytes and granulocytes, but severity of these early adverse reactions on the part of the hematopoietic system was not a hindrance to continue the pre-planned treatment protocol. He also noticed exacerbation of early radiation-induced reactions within the rectum, usually of grade 1 severity, without concomitant clinically significant exacerbation of reaction in other healthy tissues

Załącznik 1.

Appendix 1.

Narząd Organ	Stopień nasilenia odczynu Severity of reaction				
	0	1	2	3	4
Szpik – leukopenia Bone marrow – leukopenia	>4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0

Wczesna reakcja popromienna wg skali RTOG/EORTC dla szpiku (leukopenia)

Early radiation-induced bone marrow reaction according to the RTOG/EORTC scale (leukopenia)

Stopień Grade	Pęcherz moczowy Urinary bladder
0	Bez zmian No alterations
1	Częstsze oddawanie moczu ($\times 2$) lub nykturia, dolegliwości dyzuryczne (bez leczenia) Frequent urination ($\times 2$) or nycturia, dysuria not requiring treatment
2	Częstomocz lub nykturia ($> 1/\text{godz.}$), dolegliwości dyzuryczne wymagające leczenia Frequent urination ($> 1/\text{hour}$) or nycturia, dysuria requiring treatment
3	Częstomocz i nykturia z dolegliwościami bólowymi wymagającymi narkotycznych leków przeciwbólowych, krwiomocz Frequent urination and nycturia with pain necessitating narcotic analgesics, hematuria
4	Krwimocz z wtórną niedokrwistością, ostre bóle skurczowe, owrzodzenie, martwica Hematuria resulting in anemia, acute crampy pain, ulcerations, necrosis
	Jelito cienkie i grube, odbytница Small bowel, large bowel, rectum
0	Bez zmian No alterations
1	Zwiększona częstość lub zmiana konsystencji wypróżnień, bóle odbyticy niewymagające leczenia Increased frequency or changed consistency of stool, anorectal pain not requiring treatment
2	Biegunka ze stolcami śluzowymi, bóle odbyticy lub brzuszne wymagające leczenia Diarrhea with mucous stool, anorectal and abdominal pain necessitating treatment
3	Śluzowa biegunka, krwawienia wymagające leczenia, odwodnienie, konieczność żywienia pozajelitowego Mucous diarrhea, rectal bleeding requiring treatment, dehydration requiring parenteral nutrition
4	Przetoki, perforacje, krwawienia żołądkowo-jelitowe wymagające przetoczeń krwi Fistulas, perforations, gastrointestinal bleeding necessitating blood transfusions

Wczesny odczyn popromienny ze strony jelit i pęcherza moczowego wg skali RTOG/EORTC

Early radiation-induced bowels and bladder reaction according to the RTOG/EORTC scale

nie stanowiły istotnej przeszkody w realizacji zaplanowanego leczenia.

Zaawansowany wiek chorych nie stanowi przeciwwskazania do stosowania radiochemioterapii w leczeniu raka szyjki macicy, jednak w praktyce klinicznej pacjenci ci nierzadko bywają wykluczani z takiego leczenia. W dostępnej literaturze⁽¹⁴⁾ nie opisywano różnic w podejściu do strategii leczenia u chorych po 60. roku życia. W naszym materiale kryterium wieku nie było brane pod uwagę przy kwalifikacji chorych do radiochemioterapii. W badaniu wyodrębniliśmy dwie kategorie – pacjentki poniżej 60 lat i starsze, które skończyły 60. rok życia. Oceniając liczbę podanych kursów chemioterapii, stwierdziliśmy mniejszy odsetek realizacji pełnego założonego leczenia w grupie starszej w porównaniu z młodszą – odpowiednio 6 kursów otrzymało 5,3% vs 8,3%, a 5 kursów – 22,5% vs 39,7%. W grupie starszej najwięcej pacjentek – 46% otrzymało 4 kursy chemioterapii.

Najczęstszym działaniem niepożądanym programów z chemioterapią w standardowych dawkach jest toksyczność hematologiczna, pod postacią leukopenii, występująca zarówno u pacjentek młodych, jak i w podeszłym wieku⁽¹²⁾. W badanych przez nas przedziałach wiekowych nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu leukopenii z wyjątkiem niewielkiej liczebnie grupy chorych z nasileniem toksyczności w 4. stopniu – powikłanie to obserwowano częściej u chorych starszych – 2,1% vs 0,4%.

Mimo zastosowania czynników wzrostu granulocytów (G-CSF) – podawanego rutynowo filgrastimu w dawce zależnej od masy ciała 30 lub 48 mln j.m. dziennie przez co najmniej 5 dni z powodu leukopenii zmniejszono liczbę wlewno chemioterapii u 128 (21%) pacjentek. Należy podkreślić, że wszystkie te chore ukończyły leczenie napromienianiem, otrzymując należne dawki radioterapii. Oceniając nasilenie wczesnego odczynu popromiennego układu moczowego w grupach wiekowych, stwierdziliśmy większy odsetek odczynów 3. stopnia u chorych starszych. Nie obserwowano istotnych różnic w pozostałych stopniach nasilenia odczynu.

Oceniając nasilenie wczesnego odczynu popromiennego przewodu pokarmowego, stwierdziliśmy większą częstość ostrych reakcji ze strony jelit w 2. i 3. stopniu u chorych starszych, odpowiednio 4,8% vs 2,8% i 3,7% vs 0,6%. W literaturze nie znaleźliśmy danych opisujących nasilenie wczesnych reakcji popromiennych w zależności od wieku.

WNIOSKI

1. Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy w sposób skojarzony radiochemioterapią zwiększa toksyczność głównie hematologiczną. Z tego powodu prawie 1/3 chorych nie otrzymała zaplanowanych kursów cisplatyny.
2. Nieznacznie zwiększona toksyczność u chorych starszych nie miała wpływu na możliwość realizacji leczenia radiochemioterapią.

compared with patients treated by radiotherapy alone. In a study by Tan et al.⁽¹²⁾, the most common cause of premature discontinuation of chemotherapy were digestive tract-associated reactions.

In our material, early post-radiation reactions of varying severity were noticed within the urinary system in 163 patients (23.9%), within the digestive tract in 178 patients (26.1%) and within the hematopoietic system in 473 patients (69.4%), usually in the form of leukopenia. Compared with these data, the incidence of leukopenia in our material was higher, although its frequency at grades 3 and 4 was essentially similar (5% vs. 6.8%). Over the entire study, grade 4 leukopenia has been noticed in 6 patients. Noteworthy is that compared with these studies, leukopenia did not result in discontinuation of treatment, while an adequate supportive treatment enables completion of radiochemotherapy with reduction of chemotherapy courses. One of our patients, after completion of her radiotherapy, developed a grade 4 reaction in the form of lower gastrointestinal tract bleeding, which required blood transfusions and precluded application of brachytherapy in this patient. Similar problems with rectum-related complications have been encountered by other authors too⁽⁸⁾. In our material and other reports, early reactions on the part of bladder and bowels did not constitute a significant obstacle in realization of preplanned treatment.

Advanced age as such was not a contraindication for the use of radiochemotherapy in the treatment of cervical cancer, although in everyday clinical practice such patients not infrequently are excluded from this therapeutic modality. Available literature⁽¹⁴⁾ does not mention any differences in therapeutic approach to patients over 60. In our material, the criterion of age was not taken into account when qualifying patients for radiochemotherapy. For the sake of our study, we have stratified patients into two age categories: those under and those over 60. When assessing the number of completed chemotherapy courses, we have noticed an inferior rate of completion of the preplanned treatment protocol in the older group as compared with the younger group: 6 courses have been completed by 5.3% vs. 8.3% and 5 courses – 22.5% vs. 39.7%, respectively. In the older group, most patients (46%) completed 4 chemotherapy courses.

Most common adverse effect of chemotherapy protocols using standard doses is hematological toxicity in the form of leukopenia, developing both in younger and in elderly patients⁽¹²⁾. In age strata analyzed in the present study, no significant differences as to incidence of leukopenia have been noticed, except for a small group of patients with grade 4 toxicity – this complication was more common in the elderly (2.1% vs. 0.4%).

In spite of routinely used granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) (filgrastim, 30-48 million IU, depending on body mass daily for at least 5 days), due to developing leukopenia the number of chemotherapy courses has been reduced in 128 (21%) patients. Noteworthy is that

3. Wczesne odczyny popromienne układu moczowego i pokarmowego nie miały istotnego wpływu na realizację zaplanowanego leczenia.
4. Zastosowanie leczenia wspomagającego w postaci G-CSF umożliwia kontynuowanie leczenia napromianiem bez przerw do zaplanowanych dawek.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2011.
2. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. i wsp.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1144-1153.
3. Morris M., Eifel P.J., Lu J. i wsp.: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1137-1143.
4. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. i wsp.: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1339-1348.
5. Abu-Rustum N.R., Lee S., Correa A., Massad L.S.: Compliance with and acute hematologic toxic effects of chemoradiation in indigent women with cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2001; 81: 88-91.
6. Eifel P.J.: Chemoradiation for carcinoma of the cervix: advances and opportunities. *Radiat. Res.* 2000; 154: 229-236.
7. Urbański K., Klimek M., Bieda T. i wsp.: Leczenie skojarzone chorych na raka szyjki macicy. *Współcz. Onkol.* 2006; 10: 280-284.
8. Roszak A.: Badania nad skutecznością radiochemioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. Rozprawa habilitacyjna, Wielkopolskie Centrum Onkologii, 2005.
9. Pearcey R., Brundage M., Drouin P. i wsp.: Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 966-972.
10. Vrdoljak E., Hamm W.: Current state-of-the-art of concomitant chemoradiation in cervical carcinomas. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; 24: 475-479.

all these patients completed radiotherapy and received total preplanned radiation dose.

Concerning severity of early radiation-induced urinary disorders in both age groups, we have noticed a higher rate of grade 3 reactions in elderly patients. No significant differences in other severity grades have been noticed.

As to the severity of early radiation-induced digestive tract disorders, there was an increased incidence of acute grade 2 and 3 reactions in the elderly (4.8% vs. 2.8% and 3.7% vs. 0.6%, respectively). We have not found any literature data on the severity of early radiation-induced reactions depending on age.

CONCLUSIONS

1. Combined treatment of advanced cervical cancer by radiochemotherapy increases toxicity, mainly hematological. Therefore, almost 1/3 of the patients have not received preplanned chemotherapy course.
2. Slightly increased toxicity in older patients did not affect their ability to complete radiochemotherapy.
3. Early radiation-induced urinary and digestive tract reactions did not affect significantly the realization of pre-planned treatment protocol.
4. Use of supportive treatment in the form of G-CSF enabled continuation of radiotherapy and delivery without interruption of preplanned total doses.

11. Serkies K., Jassem J.: Concurrent weekly cisplatin and radiotherapy in routine management of cervical cancer: a report on patient compliance and acute toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60: 814-821.
12. Tan L.T., Russell S., Burgess L.: Acute toxicity of chemo-radiotherapy for cervical cancer: the Addenbrooke's experience. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2004; 16: 255-260.
13. Ikushima H., Osaki K., Furutani S. i wsp.: Chemoradiation therapy for cervical cancer: toxicity of concurrent weekly cisplatin. *Radiat. Med.* 2006; 24: 115-121.
14. Uma K.D., Ramesh C., Reddy R. i wsp.: Gynaecological malignancies in elderly women – a profile of clinical challenge. *International Journal of Gynecological Cancer* 2006; 16 suppl. 3: 777-778.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów publikacja artykułu w czasopiśmie „**Current Gynecologic Oncology**” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.