

Hemostatic effect of high dose irradiation in advanced cervical cancer

Efekt hemostatyczny napromieniania wysokimi frakcjami

w zaawansowanym raku szyjki macicy

Гемостатический результат облучения высокими фракциями

при развитии раке шейки матки

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Kliniki: doc. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński

Correspondence to: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Summary

Introduction: The first symptom of advanced cervical cancer is vaginal bleeding. Profuse bleeding may sometimes require embolisation or ligation of iliac arteries. However, in the case of massive infiltration of parametra, surgical intervention may be impossible. In such cases, a viable alternative is palliative irradiation. **Aim of paper** was to assess direct haemostatic effect of high dose, short term irradiation and radiation side-effects in patients undergoing such treatment. **Material and method:** The study included 42 patients treated at the Dept. of Female Genital Neoplasms of the Centre of Oncology in Warsaw, undergoing pelvic irradiation using 5 fractions of 4 Gy up to a total dose of 20 Gy. The patients' mean age was 61 years (range: 35-86 years). All patients were in FIGO grade IIIB-IV. Prior to irradiation, 5 patients had a nephrostomy placed due to hydronephrosis, while 12 patients received 1-6 units of blood because of low haemoglobin level. Early and late radiation-induced reactions were assessed. **Results:** Direct haemostatic effect was obtained in 34 patients (83%); thereof in 26 patients (63%) after the first course and in 8 patients (20%) after the second course. A statistically significant correlation ($\chi^2=12.7869$; $p=0.031$) was found between baseline haemoglobin level and haemostatic effect. **Conclusions:** 1. In patients presenting with severe bleeding due to advanced cervical cancer, a satisfactory haemostatic effect may be obtained by high dose, short term irradiation of the pelvis. 2. In patients presenting with a higher haemoglobin level, this effect may be obtained already after the first course of irradiation. 3. 5x4 Gy fractionation is well tolerated by the patients. Neither early nor delayed severe radiation-induced reactions have been observed.

Key words: advanced cervical cancer, radiotherapy, high-dose fractions, haemostatic effect

Streszczenie

Wstęp: Pierwszymi objawami zaawansowanego raka szyjki macicy są krwawienia. Obfite krwawienia wymagają niekiedy embolizacji tętnic biodrowych lub podwiązania tychże naczyń. Jednak w przypadkach masywnych nacieków w przymaciczach zabieg chirurgiczny może być niewykonalny. Alternatywną metodą leczenia pozostaje paliatywne napromienianie. **Celem pracy** była ocena bezpośredniego efektu hemostatycznego napromieniania wysokimi frakcjami w skróconym czasie leczenia oraz odczynów popromiennych u pacjentek poddanych takiemu frakcjonowaniu. **Materiał i metoda:** Analizie poddano 42 chore napromienianie na obszar miednicy mniejszej w dawkach frakcyjnych 4 Gy w 5 frakcjach, do dawki całkowitej 20 Gy, w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie. Średni wiek pacjentek wynosił 61 lat (przedział 35-86 lat). Wszystkie chore były w IIIB i IV stopniu klinicznego zaawansowania wg FIGO. Nefrostomia z powodu wodonercza wykonano u 5 kobiet, a 12 z powodu niskich wartości hemoglobiny przetoczono przed napromienianiem od 1 do 6 jednostek krwi. Oceniano także wczesne i późne odczyny popromienne. **Wyniki:** Bezpośredni efekt hemostatyczny uzyskano u 34 (83%) chorych; po pierwszym etapie napromieniania – u 26 (63%) pacjentek, a u pozostałych 8 (20%) pacjentek po II etapie napromieniania.

Stwierdzono statystyczną zależność ($\chi^2=12,7869$; $p=0,031$) między poziomem hemoglobiny przed leczeniem a efektem hemostatycznym. **Wnioski:** 1. Dobry efekt hemostatyczny u chorych krwawiących z powodu zaawansowanego raka szyjki macicy można uzyskać poprzez napromienianie wysokimi frakcjami w skróconym czasie leczenia. 2. U pacjentek z lepszymi parametrami hemoglobiny ten efekt można uzyskać już po I etapie napromieniania. 3. Frakcjonowanie 5x4 Gy jest dobrze tolerowane przez chore. Nie stwierdzono wczesnych i późnych ciężkich powikłań popromiennych.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak szyjki macicy, radioterapia, wysokie frakcje, efekt hemostatyczny

Содержание

Введение: Первыми симптомами развитого рака шейки матки являются кровотечения. Обильные кровотечения нуждаются иногда в эмболизации подвздошных артерий или подвязывания упомянутых сосудов. Однако в случаях массивных инфильтратов в околomatочных клетчатках хирургическая операция не может быть проведена. В таких случаях альтернативным методом лечения остается паллиативное облучение. **Цель работы** состояла в том, чтобы дать оценку непосредственного результата кровоостанавливающего (гемостатического) облучения высокими фракциями в сокращенное время лечения, а также реакции после облучения у пациенток, у которых было проведено такое фракционное облучение. **Материал и методы:** Анализировались результаты 42 больных, которые облучались в области малого таза в фракционных дозах 4 Гю в течение пяти фракций до полной дозы 20 Гю в Клинике Новообразований Женских Половых Органов Центра Онкологии в Варшаве. Средний возраст пациенток составлял 61 год (интервал 35-86 лет). У всех больных была констатирована третья Б или четвертая степень клинического развития согласно ФИГО. Нефростомия (создание наружного свища) в связи с гидронефрозом была проведена у пяти пациентов, а у двенадцати в связи с низким уровнем показателя гемоглобина была проведена до начала облучения трансфузия от 1 до 6 единиц крови. Оценивалась также ранняя и более поздняя реакция после облучения. **Результаты:** Непосредственный гемостатический результат был получен у 34 (83%) больных. После первого этапа облучения у 26 пациенток (63%), а у остальных 8 пациенток (20%) после второго этапа облучения был получен рассматриваемый результат. Была отмечена статистическая зависимость ($\chi^2=12,7869$; $p=0,031$) между уровнем гемоглобина до начала лечения и гемостатическим результатом. **Выводы:** 1. Хороший гемостатический результат у больных страдающих кровотечением в связи с развивающимся раком шейки матки можно получить при облучении высокими фракциями в сокращенное время терапии. 2. У пациенток с лучшими показателями гемоглобина такой результат можно получить уже после первого этапа облучения. 3. Фракционирование 5x4 Гю хорошо переносится больными. Не было отмечено ранних и более поздних тяжелых осложнений связанных с облучением.

Ключевые слова: развитый рак шейки матки, радиотерапия, высокие фракции, гемостатический результат

INTRODUCTION

Cancer of the uterine cervix is the most frequently diagnosed malignancy of female genital tract in Poland. In 2004, 3345 new cases of cervical cancer were registered, making it the 4th most frequent neoplasm in women⁽¹⁾. In spite of established methods of prophylaxis, still over 60% of patients present for treatment at an advanced clinical stage. Frequently, the first symptom of advanced cervical cancer is vaginal bleeding. Less severe bleeding is usually ignored by the patient. The problem arises, when profuse bleeding appears, when topical haemostatic measures, e.g. vaginal tamponade, prove ineffective in most cases. Profuse bleeding often requires emergency treatment in the form of embolisation of hypogastric vessels⁽²⁾ or surgical intervention, e.g. hysterectomy or ligation of hypogastric vessels⁽³⁻⁶⁾. It must be kept in mind, however, that in the case of extensive infiltration of parametra, surgical intervention may prove impractical. In such cases, haemostatic effect may be obtained by irradiation, by proper modification of fractionated and total dose. Both exter-

WSTĘP

Rak szyjki macicy jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem narządów płciowych kobiecych w Polsce. W roku 2004 zachorowało na raka szyjki macicy 3345 Polek, co daje 4. miejsce pod względem zachorowalności na nowotwory u kobiet⁽¹⁾. Mimo sprawdzonych metod profilaktyki – ponad 60% chorych w naszym kraju zgłasza się do leczenia w późnym stopniu klinicznego zaawansowania. Często pierwszymi symptomami zaawansowanego raka szyjki macicy są krwawienia. Te mniej nasilone zazwyczaj są ignorowane przez pacjentki. Problem pojawia się z chwilą obfitych krwawień, kiedy zastosowanie miejscowych metod utrzymania hemostazy poprzez tamponowanie pochwy w większości przypadków okazuje się nieskuteczne. Maszywne krwawienia wymagają często działań natychmiastowych w postaci embolizacji naczyń podbrzusnych⁽²⁾ lub interwencji chirurgicznych, z wykonaniem histerektomii czy podwiązania tętnic podbrzusnych⁽³⁻⁶⁾. Jednak należy pamiętać, że w przypadku rozległych nacieków w przymaciczach zabieg chirurgiczny może być niewy-

nal beam irradiation and brachytherapy may be used to this purpose^(7,8).

AIM OF PAPER

The aim of this paper was:

1. Evaluation of direct haemostatic effect of high-dose short-term irradiation in patients with severe bleeding due to advanced cervical cancer.
2. Assessment of radiation-induced reactions in patients receiving a 5x4 Gy radiotherapy in 1 or 2 courses.

MATERIAL AND METHOD

Since 2001 thru 2004, at the Dept. of Female Genital Neoplasms of the Centre of Oncology in Warsaw, 120 patients with a diagnosis of advanced cervical cancer have been subjected to palliative irradiation. Out of this group we selected 43 patients, who received high fraction haemostatic radiotherapy for severe bleeding. One woman required laparoscopic ligation of her hypogastric vessels immediately after initiation of irradiation because of profuse bleeding. This patient was excluded from the analysis. Final study population consisted of 42 patients aged 35-86 years (mean age 61 years), who completed the pre-planned irradiation protocol. Diagnosis of cervical cancer was based on histological examination. Planoepithelial cancer was detected in 36 women and adenocarcinoma – in 6. Clinical stage of the disease was defined according to the FIGO classification system, based on currently valid management standards. The IIIB stage was diagnosed in 32 patients, IVA stage in 8 patients and IVB stage in 2 patients. Due to severe hydronephrosis and elevated renal parameters in 5 patients a nephrostomy was placed (in one case a bilateral one). Haemoglobin level below 9 g/dl was seen in 12/42 patients (29%), who received 1-6 units of blood prior to initiation of radiotherapy. Characteristics of the study population is presented in table 1.

All patients underwent external beam pelvic irradiation using photons X (4, 6 and 15 MeV) or gamma rays (Co60) and the “four field” (“box”) or the “two opposite fields” techniques. Doses of 4 Gy were administered in 5 fractions, up to a total dose of 20 Gy. Direct haemostatic effect was evaluated immediately after completion of irradiation. In the case of recurrent bleeding, which was equally severe as the initial one, irradiation was repeated according to the same protocol as during the first course. Mean time interval between the first and the second course was 4 weeks. Evaluated were also post-radiation effects on the part of bowel and bladder, according to the RTOG/EORTC scale. Delayed effects were assessed in patients, who survived over 1 year after completion of irradiation. Correlation between pre-irradiation haemoglobin level and haemostatic effect obtained was analyzed by the χ^2 test.

konalny. W takich przypadkach efekt hemostatyczny można uzyskać napromienianiem, przez odpowiednią modyfikację dawki frakcyjnej i całkowitej. Zastosowanie znajduje tu zarówno napromienianie wiązkami z zewnątrz, jak i brachyterapia^(7,8).

CEL PRACY

Celem pracy była:

1. Ocena bezpośredniego efektu hemostatycznego napromieniania wysokimi frakcjami w skróconym czasie leczenia chorych krwawiących z powodu zaawansowanego raka szyjki macicy.
2. Ocena odczynów popromiennych u pacjentek poddanych frakcjonowaniu 5x4 Gy w jednym lub dwóch etapach.

MATERIAŁ I METODA

W latach 2001-2004 w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie napromieniano paliatywnie 120 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka szyjki macicy. Z grupy tej do analizy wyodrębniono 43 pacjentki, które z powodu krwawienia z dróg rodnych poddane były napromienianiu wysokimi frakcjami o założeniu hemostatycznym. Jedna kobieta z powodu masywnego krwawienia tuż po rozpoczęciu napromieniania wymagała podwiązania naczyń podbrzusnych drogą laparotomii – chorą wyłączono z analizy. Badaną grupę stanowiły 42 pacjentki w wieku 35-86 lat (średnia 61 lat), które ukończyły napromienianie. Podstawą rozpoznania raka szyjki macicy było badanie histopatologiczne. Raka płaskonabłonkowego stwierdzono u 36, natomiast raka gruczołowego u 6 pacjentek. Stopień klinicznego zaawansowania określano wg klasyfikacji FIGO, opierając się na obowiązujących standardach postępowania. Stopień zaawansowania IIIB ustalono u 32 chorych, stopień IVA u 8 chorych, a IVB u 2 chorych. Z powodu znacznego wodonercza i wysokich parametrów nerkowych u 5 pacjentek wykonano nefrostomię, w tym u jednej z nich obustronną. Poziom hemoglobiny poniżej 9 g/dl stwierdzono u 12/42 (29%) kobiet, którym przed rozpoczęciem radioterapii przetoczono od 1 do 6 jednostek krwi. Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

U wszystkich chorych zastosowano napromienianie z pól zewnętrznych fotonami X 4, 6 i 15 MeV lub wiązkami gamma Co60, techniką czteropolową, tzw. *box*, lub dwóch pól przeciwległych na obszar miednicy mniejszej. Zastosowano dawki 4 Gy w 5 frakcjach, do dawki całkowitej 20 Gy. Bezpośredni efekt hemostatyczny oceniano tuż po zakończeniu napromieniania. W przypadku nawrotu krwawień o nasileniu podobnym jak przed leczeniem, powtarzano napromienianie według poprzedniego schematu w dawkach jak w pierwszym etapie. Czas między pierwszym a drugim etapem wynosił średnio 4 tygo-

Feature <i>Charakterystyka</i>	N (number of patients) <i>N (liczba chorych)</i>	%
Age: <i>Wiek:</i> ≤61 >61	27 15	64 36
WHO performance level: <i>Stopień sprawności WHO:</i> 0-2 >2	37 5	88 12
Planoepithelial cancer <i>Rak płaskonabłonkowy</i> Adenocarcinoma <i>Rak gruczołowy</i>	36 6	86 14
FIGO: IIIB IVA IVB	32 8 2	76 19 5
Haemoglobin level: <i>Poziom hemoglobiny:</i> <9 mg% >9 mg%	12 30	29 71
Histological grade: <i>Histologiczne zróżnicowanie:</i> G2 G3 GX (non-defined) <i>GX (nieokreślony)</i>	9 31 2	21 74 5
Nephrotomies: <i>Nefrotomie:</i> Yes <i>Tak</i> No <i>Nie</i>	5 37	12 88
Blood transfusions: <i>Przetoczenia krwi:</i> No <i>Brak</i> ≥1 unit of packed RB <i>≥1 j. ME</i>	30 12	71 29
Type of tumour growth: <i>Typ naciekania guza:</i> Egzoptytic <i>Egzofityczny</i> Endoptytic <i>Endofityczny</i>	29 13	69 31
Tumour size: <i>Wielkość guza:</i> <4 cm >4 cm	3 39	7 93

Table 1. Characteristics of the study population (n=42)

Tabela 1. Charakterystyka analizowanej grupy 42 chorych

RESULTS

Direct haemostatic effect, defined as cessation of vaginal bleeding upon completion of irradiation, has been obtained in 34/42 patients (83%), thereof in 26 patients (63%) after the first course. Due to recurrent bleeding, 8 patients (20%) required a second course of irradiation, resulting in resolution of bleeding. Persistent or recurrent bleeding after the first course of irradiation was noticed mainly in patients with subnormal blood count. There was a significant correlation ($\chi^2=12.7869$; $p=0.031$) between pre-irradiation haemoglobin level (borderline value: 9 g/dl) and haemostatic effect. Patients presenting with normal blood count and a haemoglobin level over 9 g/dl obtained a clearly better haemostatic effect after the first course of irradiation. One patient, due to noticeable regression of her tumour, qualified for curative radiochemotherapy in the 2nd phase of treatment. During follow-up, 36 patients died. Among the remaining 6 patients, who survived over 24 months, one underwent curative treatment. In this patient, follow-up exam did not reveal features of an active neoplastic process. Tolerance of treatment was good in all patients. In no case did we observe an early post-radiation reaction on the part of the digestive tract or bladder. In patients followed-up for over 1 year, no severe (3rd and 4th degree) radiation-induced complications were noticed.

DISCUSSION

Vaginal bleeding is the most common symptom of advanced cervical cancer, and are a serious threat to the patients leading to significant drop of blood count parameters, progressive anaemia and compromising the patients' overall condition. Radiotherapy was and still remains the cornerstone of treatment of far-advanced cases of cervical cancer. Depending on experience and tradition of particular centre, various modifications of dose fractionation and total dose, both in the setting of brachytherapy and teletherapy, a satisfactory haemostatic effect may be obtained⁽⁸⁻¹⁰⁾. Grigsby et al.⁽¹¹⁾ implement brachytherapy (HDR) using circular applicators and total dose of 10 Gy in 2 fractions and obtained a haemostatic effect in 93% of patients in various clinical stages. Halle et al.⁽¹²⁾ used external beam irradiation and doses of 10 Gy in one or two fractions, obtaining haemostatic effect in 71% of patients with advanced cancers of uterine corpus and cervix. Similar protocols of palliative irradiation using 10 Gy were implemented at the M.D. Anderson Hospital, yielding a satisfactory haemostatic effect in over half of the patients⁽¹³⁾. However, the use of high fraction doses at a single session increase the risk of delayed radiation-induced complications. These observations were confirmed by Patricio et al.⁽¹⁴⁾, who used haemostatic irradiation at a dose of 13 Gy over 48 hours in 43 patients obtained cessation

dnie. Ocenie poddano też odczyny popromienne jelit i pęcherza moczowego, stosując skalę RTOG/EORTC. Odczyny późne oceniano u pacjentek, które przeżyły ponad rok od zakończenia napromieniania. Testem χ^2 analizowano zależność między poziomem hemoglobiny przed napromienianiem a uzyskanym efektem hemostatycznym.

WYNIKI

Bezpośredni efekt hemostatyczny mierzony ustąpieniem krwawienia z narządu rodowego po zakończeniu leczenia napromienianiem uzyskano u 34/42 (83%) chorych; po pierwszym etapie napromieniania u 26 (63%) kobiet, pozostałe 8 (20%) pacjentek z powodu nawrotów krwawienia wymagało II etapu napromieniania, po którym uzyskano ustąpienie krwawień. Utrzymujące się lub nawracające krwawienia po pierwszym etapie napromieniania występowały głównie u pacjentek z niskimi parametrami morfologii. Stwierdzono statystyczną zależność ($\chi^2=12,7869$; $p=0,031$) między poziomem hemoglobiny przed napromienianiem (wartość graniczna 9 g/dl) a efektem hemostatycznym. Chore z prawidłowymi parametrami morfologii i przy hemoglobinie powyżej 9 g/dl osiągnęły zdecydowanie lepszy efekt hemostatyczny po pierwszym etapie napromieniania, a u jednej pacjentki z uwagi na wyraźną regresję nowotworu zdecydowano o wdrożeniu w II etapie leczenia radykalnego radiochemioterapię.

W trakcie obserwacji zmarło 36 leczonych. Spośród pozostałych 6 chorych, które przeżyły ponad 24 miesiące, u jednej z nich, u której wdrożono leczenie radykalne, w trakcie badań kontrolnych nie stwierdzono cech czynnego procesu nowotworowego.

Tolerancja leczenia u wszystkich pacjentek była dobra. U żadnej z nich nie zaobserwowano wczesnego ostrego odczynu popromiennego ze strony jelit i pęcherza moczowego. U chorych obserwowanych powyżej roku nie odnotowano ciężkich (w stopniu III i IV) powikłań popromiennych.

OMÓWIENIE

Krwawienia z narządu rodowego są najczęściej objawem zaawansowanego raka szyjki macicy, stanowią zagrożenia dla chorych przez znaczący spadek parametrów morfologii, a tym samym postępującą anemizację i pogorszenie się stanu ogólnego. Radioterapia była i nadal pozostaje główną metodą leczenia zaawansowanych przypadków raka szyjki macicy. W zależności od doświadczeń i tradycji ośrodka, poprzez różne modyfikacje frakcjonowania dawek i dawki całkowitej zarówno w brachyterapii, jak i teleterapii można uzyskać dobry efekt hemostatyczny⁽⁸⁻¹⁰⁾. Grigsby i wsp.⁽¹¹⁾, stosując brachyterapię (HDR) z kołowymi aplikatorami w dawce 10 Gy w II frakcjach, osiągnęły efekt hemostatyczny u 93% chorych w różnych stopniach klinicznego za-

of bleeding in 72% of patients but also noticed severe complications in 16.3% of women. Authors recommend the use of these non-standard fractionation and total-dose protocols in bleeding patients, where expected survival does not exceed one year, and where the risk of delayed complications may be neglected⁽¹²⁾. Fractionation protocol adopted at our centre (daily dose 4 Gy and total dose 20 Gy) resulted in a haemostatic effect comparable to that obtained by other authors, while maintaining the risk of radiation-induced complications at an acceptable level. A similar proportion of patients with favourable haemostatic effect is reported by Kraiphikul et al.⁽¹⁵⁾, with comparable fractionation protocols and fraction doses of 3 Gy, 4 Gy and 6 Gy depending on number of fractions (2 to 6), resulting in resolution of bleeding in 62.9-97.1% of patients with (as the authors claim) no early acute radiation-induced reactions. In our material, nearly 1/4 of patients required a repeat course of irradiation following the same protocol. Noteworthy is that these were patients with low baseline blood count values. There was a significant correlation between pre-treatment blood count values and haemostatic effect obtained after the first course of irradiation.

An alternative method of controlling bleeding from the genital tract is embolisation of vessels, resulting in effective haemostasis in 70-90% of patients, according to various authors^(16,17). However, these procedures are burdened by a sizeable complication rate. Banaschak et al.⁽¹⁸⁾ performed embolization in 12 patients with profuse bleeding, which resulted in complications in 3 of them (25%). Therefore, Di Vagno et al.⁽¹⁹⁾ recommend a particular care in selecting patients for embolisation aiming at controlling bleeding associated with far-advanced gynaecologic malignancy, considering indications and complication risk.

In the case where heavy bleeding precludes even initiation of treatment using radiation energy, the problem may be solved by ligation of internal iliac vessels. The procedure may be performed using laparoscopic technique or by open laparotomy. According to some authors^(4,6) laparoscopic ligation of vessels yields a good haemostatic effect, reduces recovery time and enables an earlier institution of the basic treatment, i.e. irradiation. However, as Grabiec points out⁽²⁰⁾, the technique requires extensive surgical experience as it is associated with the risk of laceration of the internal iliac vein, resulting in a haemorrhage that may be difficult to control. At our centre, the procedure of ligation of hypogastric vessels due to profuse vaginal bleeding was performed in patients who subsequently underwent curative radiotherapy at conventionally fractionated doses.

In summary, on radiobiologic grounds, both methods (embolisation and ligation) compromise tumour perfusion and oxygenation, which may influence the effect of irradiation. It must be emphasized, however, that in such cases our aim is to control the haemorrhage and not to cure the patient.

awansowania. Halle i wsp.⁽¹²⁾, stosując napromienianie wiązkami z zewnątrz w dawkach po 10 Gy w jednej lub dwóch frakcjach uzyskali efekt hemostatyczny u 71% pacjentek z zaawansowanym rakiem trzonu i szyjki macicy. Podobne schematy paliatywnego napromieniania w dawce 10 Gy stosowano w M.D. Anderson Hospital, osiągając u ponad połowy chorych dobry efekt hemostatyczny⁽¹³⁾. Jednak stosowanie jednorazowo wysokich dawek frakcyjnych zwiększa ryzyko późnych powikłań popromiennych. Te obserwacje potwierdzają także Patricio i wsp.⁽¹⁴⁾, którzy, napromieniając hemostatycznie 43 chore w skoncentrowanej dawce 13 Gy w czasie 48 godzin i uzyskując zahamowanie krwawienia u 72% chorych, zaobserwowali poważne powikłania u 16,3% kobiet. Te niestandardowe schematy frakcjonowania i dawki całkowite autorzy proponują stosować u chorych krwawiących, u których przewidywana długość przeżycia nie przekracza 1 roku, a wtedy ryzyko wystąpienia późnych powikłań może być pominięte⁽¹²⁾. Przyjęty w naszym ośrodku schemat frakcjonowania dawki po 4 Gy i dawki całkowite 20 Gy pozwalały na uzyskanie porównywalnego z innymi efektu hemostatycznego, przy ryzyku wystąpienia powikłań popromiennych na akceptowalnym poziomie. Podobny do naszego odsetek pacjentek, z dobrym efektem hemostatycznym osiągnęły Kraiphikul i wsp.⁽¹⁵⁾, stosując porównywalne schematy frakcjonowania dawki po 3 Gy, 4 Gy i 6 Gy, a w zależności od ilości frakcji (od 2 do 6) ustąpienia krwawień stwierdzono odpowiednio u 62,9-97,1% chorych, przy (jak twierdzą autorzy) braku wczesnych ostrych odczynów popromiennych. W naszym materiale około 1/4 pacjentek z uwagi na nawrót krwawienia wymagała powtórzenia tego samego schematu napromieniania w drugim etapie leczenia. Na uwagę zasługuje fakt, że były to chore z niskimi wartościami morfologii przed leczeniem. Wykazano wyraźną statystyczną zależność między wartościami morfologii przed leczeniem a uzyskiwanym efektem hemostatycznym po pierwszym etapie napromieniania. Alternatywną metodą hamowania krwawienia z narządu rodowego jest embolizacja naczyń, w wyniku której, jak podają różne źródła^(16,17), uzyskać można efekt hemostatyczny u około 70-90% chorych. Jednak zabiegi te obciążone są znacznym odsetkiem powikłań. Banaschak i wsp.⁽¹⁸⁾ z powodu masywnego krwawienia poddali 12 pacjentek zabiegom embolizacji, wśród których u 3 (25%) doszło do powikłań. Dlatego Di Vagno i wsp.⁽¹⁹⁾ twierdzą, że chore do embolizacji naczyń w hamowaniu krwotoków wynikających z zaawansowania nowotworów ginekologicznych powinny być szczególnie starannie dobrane, z uwzględnieniem wskazań i ryzyka powikłań.

W przypadkach, gdy obfite krwotoki nie pozwalają nawet na rozpoczęcie leczenia energią promienistą, problem udaje się rozwiązać przez podwiązanie tętnic biodrowych wewnętrznych. Podwiązanie naczyń biodrowych wewnętrznych może nastąpić drogą laparoskopową lub poprzez laparotomię. Laparoskopowe podwiązanie na-

CONCLUSIONS

1. A good haemostatic effect in patients presenting with vaginal bleeding due to advanced cervical cancer may be obtained by high-dose, short-term irradiation.
2. In patients with better blood count parameters, this effect may be obtained already after the first course of irradiation.
3. Fractionation at 5x4 Gy is well tolerated by patients. No early or delayed severe radiation-induced complications were observed.

BIBLIOGRAPHY:
PIŚMIENNICTWO:

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Biuletyn Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2006.
2. Higgins C.B., Bookstein J.J., Davis G.B. i wsp.: Therapeutic embolisation for intractable chronic bleeding. *Radiology* 1977; 122: 473-478.
3. Gassibe E.F., Gassibe E.: Laparoscopic ligation of hypogastric arteries using the Hulka clip to arrest massive vaginal bleeding due to stage IIB cervical carcinoma. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 1997; 4: 259-261.
4. Skręt A., Obrzut S., Stachurski J.: Laparoscopic ligation of the internal iliac artery in bleeding cervix carcinoma. *Zentralbl. Gynacol.* 1995; 117: 486-490.
5. Dubuc-Lissoir J.: Use of a new energy-based vessel ligation device during laparoscopic gynaecologic oncologic surgery. *Surg. Endosc.* 2003; 17: 466-468.
6. Sobiczewski P., Bidziński M., Derlatka P.: Laparoscopic ligation of the hypogastric artery in the case of bleeding in advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 344-348.
7. Biswal B.M., Lal P., Rath G.K. i wsp.: Hemostatic radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1995; 50: 281-285.
8. Caulk R.M.: Review of seventeen years' experience with transvaginal roentgen therapy in cervical cancer. *AJR* 1956; 76: 965-971.
9. Hodson D.I., Krepert G.V.: Once monthly radiotherapy for the palliation of pelvic gynaecological malignancy. *Gynecol. Oncol.* 1983; 16: 112-116.
10. Spanos W., Guse C., Perez C.A. i wsp.: Multiple daily fractionations in the palliation of advanced pelvic malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 17: 659-661.
11. Grigsby P.W., Portelance L., Williamson J.F.: High dose rate (HDR) cervical ring applicator to control bleeding from cervical carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2002; 12: 18-21.
12. Halle J.S., Rosenman J.G., Varia M.A. i wsp.: 1000cGy single dose palliation for advanced carcinoma of the cervix or endometrium. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986; 12: 1947-1950.
13. Boulware R.J., Caderao J.B., Delclos L. i wsp.: Whole pelvis megavoltage irradiation with single doses of 1000 rad to palliate advanced gynaecologic cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979; 5: 333-338.
14. Patricio M.B., Tavares M.A., Guimaraes M.F. i wsp.: Haemostatic and antialgic effects of the 25 MeV photon

czyń według niektórych autorów^(4,6) pozwala na uzyskanie dobrego efektu hemostatycznego, skraca również czas rekonwalescencji i daje możliwość wcześniejszego rozpoczęcia leczenia zasadniczego, jakim jest napromienianie. Jednak, jak zauważa Grabiec⁽²⁰⁾, technika wykonywania zabiegu wymaga dużego doświadczenia operacyjnego, gdyż niesie ze sobą ryzyko uszkodzenia żyły biodrowej wewnętrznej, co może doprowadzić do trudnego do opanowania krwotoku. W naszej Klinice procedurom podwiązania naczyń podbrzuszných z powodu masywnego krwawienia poddawane były chore, które następnie były napromieniane radykalnie w dawkach frakcjonowanych konwencjonalnie. Podsumowując, obie metody zarówno embolizacja, jak i podwiązanie naczyń w aspekcie radiobiologii powoduje gorsze ukrwienie, a tym samym utlenowanie napromienianego guza, co może mieć wpływ na wynik napromieniania. Należy jednak podkreślić, że w takich przypadkach celem jest uzyskanie efektu hemostatycznego a nie wyliczenie chorej.

WNIOSKI

1. Dobry efekt hemostatyczny u chorych krwawiących z powodu zaawansowanego raka szyjki macicy można uzyskać poprzez napromienianie wysokimi dawkami w skróconym czasie leczenia.
2. U pacjentek z lepszymi parametrami hemoglobiny efekt ten można uzyskać już po I etapie napromieniania.
3. Frakcjonowanie 5x4 Gy jest dobrze tolerowane przez chore. Nie stwierdzono wczesnych i późnych ciężkich odczynów popromiennych.

beam concentrated dose in the treatment of carcinoma of the cervix. *J. Surg. Oncol.* 1987; 34: 133-135.

15. Kraiphikul P., Srisupundit S., Kiatgumjaikajorn S. i wsp.: The experience in using whole pelvic irradiation in management of massive bleeding from carcinoma of the uterine cervix. *J. Med. Assoc. Thai.* 1993; 76 (supl. 1): 78-81.
16. Kramer S.C., Gorich J., Rilinger N. i wsp.: Interventional treatment of haemorrhages in advanced cervical carcinoma. *Radiologie* 1999; 39: 795-798.
17. Higgins C.B., Bookstein J.J., Davis G.B. i wsp.: Therapeutic embolisation for intractable chronic bleeding. *Radiology* 1977; 122: 473-478.
18. Banaschak A., Stosslein F., Kielbach O. i wsp.: Therapeutic vascular embolisation in life-threatening gynaecologic haemorrhages. *Zentralbl. Gynacol.* 1985; 107: 1050-1056.
19. Di Vagno G., Ettorre G.C., Garribba P. i wsp.: The selective embolisation of the hypogastric arteries in the treatment of haemorrhages due to cervical carcinoma. The report of 2 clinical cases. *Minerva Ginecol.* 1993; 45: 419-423.
20. Grabiec M., Gręźlikowska U., Walentowicz M. i wsp.: Znaczenie podwiązania tętnic biodrowych wewnętrznych w leczeniu krwotoku ze zmienionej nowotworowo szyjki macicy. 2006; 2: 125-130.