

Ocena wczesnych i późnych odczynów popromiennych u chorych na raka szyjki i trzonu macicy napromienianych na obszar miednicy techniką konwencjonalną i konformalną

Barbra Izmajłowicz, Jan Kornafel

Cel pracy. Celem badania była analiza i porównanie wczesnych i późnych odczynów popromiennych u chorych na raka szyjki i trzonu macicy, napromienianych na obszar miednicy małej konwencjonalną techniką dwuwymiarową (2D) i konformalną techniką trójwymiarową (3D).

Materiał i metody. Do badania prospektywnego włączono 50 chorych napromienianych techniką konwencjonalną i 50 napromienianych techniką konformalną na obszar miednicy małej z powodu raka szyjki lub trzonu macicy, w Klinicznym Oddziale Radioterapii Ginekologicznej I Dolnośląskiego Centrum Onkologii, od listopada 2004 r. do października 2005 r. W trakcie radioterapii oraz przez rok po jej zakończeniu oceniano odczyny popromienne według skali RTOG/EORTC, stopień sprawności według WHO, wskaźnik masy ciała BMI i parametry morfotyczne krwi.

Wyniki. Stopień sprawności w trakcie radioterapii był znamienne statystycznie lepszy w grupie 3D. Anemia, obniżony poziom hematokrytu i wymioty częściej występowały w grupie 2D. W obu grupach chorych odczyn wczesny przewodu pokarmowego i pęcherza moczowego występował częściej niż odczyn późny, a stopień sprawności według skali WHO był lepszy po zakończeniu radioterapii, w porównaniu do stopnia sprawności przed napromienianiem. Średnie BMI w grupie pacjentek 2D i 3D było niższe po radioterapii w stosunku do BMI przed radioterapią.

Wnioski. Radioterapia konformalna na obszar miednicy małej u pacjentek z nowotworami szyjki lub trzonu macicy jest lepiej tolerowana od radioterapii konwencjonalnej, co znajduje odzwierciedlenie w lepszym stopniu sprawności według WHO.

Acute and late side-effects of conventional and conformal pelvic radiotherapy for cervical and endometrial cancer

Aim of the study. The purpose of this prospective study was to analyze and compare acute and late side-effects observed in patients with cervical and endometrial cancer treated with conventional 2-dimensional (2D) and conformal 3-dimensional (3D) pelvic radiotherapy.

Patients and method. 50 patients treated with conventional pelvic radiotherapy and 50 patients treated with conformal pelvic radiotherapy at the Clinical Department of Gynecological Radiotherapy of the Lower Silesian Oncology Center between November 2004 and October 2005 were entered into a prospective study. We assessed Radiotherapy side-effects according to EORTC/ RTOG, performance status according to the WHO, Body Mass Index and hematologic parameters during radiotherapy and one year after treatment.

Results. Performance status acc. to the WHO was significantly better in the conformal arm. Anemia and nausea were more frequent in the conventional arm. In both the study groups acute gastrointestinal and genitourinary morbidity was more frequent than late morbidity and performance status was better after than before radiotherapy. Mean BMI was lower after radiotherapy than before treatment.

Conclusions. Conformal pelvic radiotherapy in patients with cervical and endometrial cancer is less toxic than conventional pelvic radiotherapy which is also confirmed by the performance status.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, rak trzonu macicy, radioterapia konformalna, radioterapia konwencjonalna, odczyn popromienny

Key words: cervical cancer, endometrial cancer, conventional radiotherapy, conformal radiotherapy, side-effects

Wstęp

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2007 r. nowotwory szyjki macicy stanowią 5,31%, a nowotwory trzonu macicy 7,18% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet [1]. U 80-85% tych chorych stosowana jest radioterapia samodzielnie, bądź w skojarzeniu z leczeniem operacyjnym lub chemioterapią [2]. Podczas radioterapii napromieniany jest nie tylko obszar zajęty przez nowotwór, ale także znajdujące się w pobliżu prawidłowe tkanki i narządy, dlatego ocena wyników leczenia powinna dotyczyć nie tylko wyleczeń miejscowych i przeżyć odległych, ale także wczesnych i późnych odczynów popromiennych. W ostatnich latach nastąpił znaczący postęp w technikach napromieniania i coraz częściej technikę konwencjonalną dwuwymiarową zastępuje konformalna technika trójwymiarowa. Wprowadzane nowe metody napromieniania powinny zapewniać nie tylko większy odsetek wyleczeń, ale także mniejszą ilość powikłań popromiennych.

Cel pracy

Celem badania była analiza oraz porównanie wczesnych i późnych odczynów popromiennych u chorych na raka szyjki i trzonu macicy, napromienianych na obszar miednicy małej konwencjonalną techniką dwuwymiarową (2D) i konformalną techniką trójwymiarową (3D).

Materiał i metoda

Do badania prospektywnego włączono 50 kolejnych chorych napromienianych techniką konwencjonalną i 50 kolejnych chorych napromienianych techniką konformalną na obszar miednicy małej z powodu raka szyjki lub trzonu macicy, w Klinicznym Oddziale Radioterapii Ginekologicznej I Dolnośląskiego Centrum Onkologii od listopada 2004 r. do października 2005 r. Na raka szyjki macicy chorowało 57 pacjentek, na raka trzonu macicy 42 pacjentki, u 1 chorej występowały synchronicznie oba nowotwory. Średni wiek chorych wynosił $59,3 \pm 11,4$ lata (mediana 57 lat) w grupie 2D i był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie 3D, w której wynosił $53,7 \pm 12,8$ lat (mediana 56 lat). Stopień sprawności według skali WHO przed rozpoczęciem radioterapii nie różnił się istotnie w grupie 2D i 3D. Stopień sprawności WHO 0 stwierdzono u 19 pacjentek (38%) w grupie 2D i 26 pacjentek (52%) w grupie 3D, stopień sprawności WHO 1 u 26 (52%) w grupie 2D i 19 (38%) w grupie 3D, a stopień WHO 2 u 5 (10%) pacjentek w każdej grupie. Wskaźnik BMI nie różnił się istotnie statystycznie w obu grupach pacjentek i wynosił w grupie 2D średnio $27,0 \pm 5,2$ (mediana 26,4), a w grupie 3D $28,2 \pm 6,7$ (mediana 27,3). Radioterapię pooperacyjną zastosowano u 28 pacjentek w grupie 2D i 40 w grupie 3D, a radiochemioterapię opartą na cisplatinie u 19 chorych w grupie 2D i 9 w grupie 3D. U 47 chorych w grupie 2D i 48 w grupie 3D zastosowana była także brachyterapia LDR. Charakterystykę pacjentek w obu grupach chorych przedstawia Tabela I.

U chorych napromienianych konwencjonalnie techniką 4-polową granica górna w polu tylnym i przednim wyznaczana była między trzonami kręgów L4 i L5, granica dolna 1 cm poniżej otworów zasłonowych, lub na dolnych brzegach guzów kulszowych, a granice boczne 1,5-2 cm na zewnątrz od wchodu miednicy. Granica górna i dolna w polach bocznych pokrywała się z granicami pola przedniego i tylnego, granica przednia

przebiegała na zewnętrznej powierzchni spojenia łonowego, a granica tylna między kręgami S2 i S3.

U chorych planowanych techniką konformalną wykonywano tomografię komputerową z kontrastem dożylnym i znacznikiem w pochwie, skany co 1 cm. Zgodnie z zaleceniami 50 Raportu ICRU wyznaczano obszar CTV, PTV i narządy krytyczne. CTV obejmował w zależności od sytuacji klinicznej kikut pochwy lub macicę, górną 1/3 część pochwy, przymacicza, obszar przedkrzyżowy oraz regionalne węzły chłonne biodrowe wspólne, wewnętrzne i zewnętrzne, przyjmując za ich położenie obszar 2 cm od światła odpowiednich naczyń krwionośnych. PTV wyznaczano powiększając CTV o 1 cm margines.

Tab. I. Charakterystyka pacjentek

| Parametr | 2D n=50 | 3D n=50 | Znamiennosć statystyczna |
|---------------------|--|---------------------------------------|--------------------------|
| Wiek | $59,3 \pm 11,4$ lata mediana 57 lat | $53,7 \pm 12,8$ lat mediana 56 lat | $p \leq 0,05$ |
| Rozpoznanie: | | | |
| rak szyjki macicy | 31 (62%) | 26 (52%) | |
| rak trzonu macicy | 19 (38%) | 23 (48%) | |
| Stopień sprawności: | | | |
| WHO 0 | 19 (38%) | 26 (52%) | |
| WHO 1 | 26 (52%) | 19 (38%) | |
| WHO 2 | 5 (10%) | 5 (10%) | |
| BMI | $27,0 \pm 5,2$ (mediana 26,4) | $28,2 \pm 6,7$ (mediana 27,3) | |
| Leczenie operacyjne | 28 (56%) | 40 (80%) | |
| Radiochemioterapia | 19 (38%) | 9 (18%) | |
| Brachyterapia LDR | 47 (94%) | 48 (96%) | |

Pacjentki w obu grupach napromieniane były w ułożeniu na brzuchu, stosowano dawkę frakcyjną 2Gy/p.ref i całkowitą 46-50 Gy/23-25 fr. Chore napromieniane były na akceleratorach liniowych typu Clinac, energia 6-18 MeV. W trakcie radioterapii oraz przez 1. rok po jej zakończeniu oceniano odczyny popromienne według skali RTOG/EORTC, stopień sprawności według WHO, wskaźnik masy ciała BMI i parametry morfologiczne krwi.

Uzyskane wyniki opracowano statystycznie za pomocą pakietu komputerowego programów statystycznych EPIINFO Ver. 3.2 (z dnia 04-02-2004). Za istotne statystycznie przyjęto $p \leq 0,05$.

Wyniki

W trakcie radioterapii stopień sprawności 0 według WHO występował u 10 pacjentek (20%) w grupie 2D, a w grupie 3D u 22 pacjentek (44%), stopień 1 odpowiednio u 24 pacjentek (48%) i u 20 pacjentek (40%), stopień sprawności 2 u 15 (30%) i u 8 (16%) pacjentek, a stopień 3 u 1 pacjentki (2%) w grupie 2D. Stopień sprawności w trakcie radioterapii różnił się znamienne statystycznie i był lepszy w grupie 3D. W grupie 3D znamienne częściej występował stopień WHO 0 (Tab. II).

W trakcie radioterapii nudności w stopniu G1-2 wystąpiły u 27 pacjentek (54%) w grupie 2D i 20 pacjentek (40%) w grupie 3D, wymioty w stopniu G1-2 u 11

Tab. II. Stopień sprawności według WHO w trakcie radioterapii w grupie 2D i 3D

| WHO | 2D n= 50 | | 3D n=50 | | Znamiennosć statystyczna |
|-----|----------|----|---------|----|--------------------------|
| | n | % | n | % | |
| 0 | 10 | 20 | 22 | 44 | 0,0461 |
| 1 | 24 | 48 | 20 | 40 | |
| 2 | 15 | 30 | 8 | 16 | |
| 3 | 1 | 2 | 0 | 0 | |

pacjentek (22%) w grupie 2D i 9 pacjentek (18%) w grupie 3D, biegunka w stopniu G1-3 u 34 pacjentek (68%) w grupie 2D i w stopniu G1-2 u 37 pacjentek (74%) w grupie 3D.

Wczesny odczyn popromienny górnego odcinka przewodu pokarmowego w stopniu G1-4 wystąpił u 39 pacjentek (78%) w grupie 2D i 43 pacjentek (86%) w grupie 3D, dolnego odcinka przewodu pokarmowego w stopniu G1-4 u 41 pacjentek (82%) w grupie 2D i 45 pacjentek (90%) w grupie 3D, pęcherza moczowego w stopniu G1-3 u 36 pacjentek (72%) w grupie 2D i 34 pacjentek (68%) w grupie 3D, skóry u 3 pacjentek (6%) w grupie 2D i u 4 pacjentek (8%) w grupie 3D i miał nasilenie G1. Odczyn popromienny w stopniu G4 miał postać niedrożności jelit i wystąpił u 1 pacjentki w grupie 2D i u 1 pacjentki w grupie 3D w miesiąc po zakończeniu radioterapii. U jednej z tych pacjentek (3D) 2 miesiące po zakończeniu radioterapii powstała przetoka pochwowo-odbytnicza. Leukopenia wystąpiła u 41 pacjentek (82%) w grupie 2D i u 39 pacjentek (78%) w grupie 3D i miała nasilenie G1-3. Anemia w stopniu G1-2 wystąpiła u 14 pacjentek (28%) w grupie 2D i u 6 pacjentek (12%)

Tab. III. Wczesne odczyny popromienne według RTOG w grupie 2D i 3D

| | | 2D n=50 | | 3D n=50 | | Znamiennosć statystyczna |
|------------------------------------|----|---------|----|---------|----|--------------------------|
| | | n | % | n | % | |
| Nudności | G1 | 12 | 24 | 12 | 24 | 0,0724 |
| | G2 | 15 | 30 | 8 | 16 | |
| Wymioty | G1 | 3 | 6 | 7 | 14 | |
| | G2 | 8 | 16 | 2 | 4 | |
| Biegunka | G1 | 22 | 44 | 19 | 38 | |
| | G2 | 10 | 20 | 18 | 36 | |
| | G3 | 2 | 4 | 0 | 0 | |
| Górny odcinek przewodu pokarmowego | G1 | 14 | 28 | 27 | 54 | |
| | G2 | 23 | 46 | 15 | 30 | |
| | G3 | 1 | 2 | 0 | 0 | |
| | G4 | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| Dolny odcinek przewodu pokarmowego | G1 | 9 | 18 | 9 | 18 | |
| | G2 | 31 | 62 | 34 | 68 | |
| | G3 | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| | G4 | 0 | 0 | 1 | 2 | |
| Pęcherz moczowy | G1 | 14 | 28 | 7 | 14 | |
| | G2 | 21 | 42 | 26 | 52 | |
| | G3 | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| Skóra | G1 | 3 | 6 | 4 | 8 | |

w grupie 3D. Trombocytopenia w stopniu G1-2 wystąpiła u 3 pacjentek (6%) w grupie 2D i u 2 pacjentek (4%) w grupie 3D. Szczegółowe dane dotyczące wczesnych odczynów przedstawiają Tabele III i IV. Porównując tolerancję radioterapii między grupą 2D i 3D, wykazano znamienne statystycznie różnicę w odniesieniu do poziomu hemoglobiny oraz różnicę bliską istotności statystycznej w przypadku hematokrytu i wymiotów. Prawidłowy poziom hemoglobiny występował częściej w grupie 3D, a zależność ta była bliska istotności statystycznej. Anemia oraz obniżony poziom hematokrytu w stopniu G1 znamienne statystycznie częściej występowały w grupie 2D (Tab. III i IV). W grupie pacjentek 2D częściej, w porównaniu z grupą 3D, występowały wymioty, a zależność ta była bliska istotności statystycznej (Tab. IV). W odniesieniu do pozostałych parametrów nie występowały znaczące różnice pomiędzy grupami 2D i 3D.

Tab. IV. Parametry morfotyczne krwi w trakcie radioterapii według RTOG

| | | 2D n=50 | | 3D n=50 | | Znamiennosć statystyczna | |
|-------------|----|---------|----|---------|----|--------------------------|--------|
| | | n | % | n | % | | |
| Leukocyty | G1 | 24 | 48 | 20 | 40 | 0,00426 | |
| | G2 | 13 | 26 | 17 | 34 | | |
| | G3 | 4 | 8 | 2 | 4 | | |
| Hemoglobina | G1 | 14 | 28 | 3 | 6 | | |
| | G2 | 0 | 0 | 3 | 6 | | |
| Hematokryt | G1 | 10 | 20 | 2 | 2 | | 0,0562 |
| | G2 | 1 | 2 | 3 | 6 | | |
| | G3 | 3 | 6 | 1 | 2 | | |
| Płytki krwi | G1 | 2 | 4 | 0 | 0 | | |
| | G2 | 1 | 2 | 2 | 4 | | |

W analizie wieloczynnikowej (regresja logistyczna) wzięto pod uwagę jedynie parametry, które w analizie jednoczynnikowej okazały się znamienne statystycznie lub bliskie istotności ($p < 0,1$): leczenie, stopień sprawności według WHO w trakcie radioterapii, wymioty, poziom hemoglobiny i hematokrytu. Niezależnym czynnikiem okazał się jedynie stopień sprawności według WHO ($\chi^2 = 7,75$; $p = 0,00538$).

Odczyn późne według RTOG/EORTC, stopień sprawności według skali WHO i wskaźnik BMI po zakończeniu radioterapii oceniono u 43 pacjentek w grupie 2D i 37 pacjentek w grupie 3D. W grupie 2D

Tab. V. Stopień sprawności według WHO w trakcie obserwacji po leczeniu w grupie 2D i 3D

| WHO | 2D n=43 | | 3D n=37 | |
|-----|---------|------|---------|------|
| | n | % | n | % |
| 0 | 22 | 51,2 | 26 | 70,3 |
| 1 | 12 | 27,9 | 7 | 18,9 |
| 2 | 9 | 20,9 | 4 | 10,8 |

stopień WHO 0 występował u 22 pacjentek (51,2%), a w grupie 3D u 26 pacjentek (70,3%), stopień 1 odpowiednio u 12 (27,9%) i u 7 pacjentek (18,9%), stopień sprawności 2 odpowiednio u 9 (20,9%) i u 4 (10,8%) pacjentek. Stopień sprawności nie różnił się znamienne statystycznie między grupą 2D i 3D (Tab. VI). Późny odczyn popromienny przewodu pokarmowego wystąpił u 28 pacjentek (65,1%) w grupie 2D i u 26 pacjentek (70,2%) w grupie 3D i miał nasilenie G1-2 i G4. Późny odczyn popromienny pęcherza moczowego wystąpił u 18 pacjentek (41,9%) w grupie 2D i u 13 pacjentek (35,1%) w grupie 3D. W obu grupach pacjentek nie zaobserwowano późnego odczynu popromiennego skóry. Najczęściej, zarówno w przewodzie pokarmowym jak i pęcherzu moczowym, występował odczyn w stopniu G1. Obydwa przypadki popromiennego odczynu przewodu pokarmowego w stopniu G4 miały postać niedrożności jelit. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania i nasileniu odczynów późnych w grupie pacjentek 2D i 3D. Szczegółowo dane dotyczące późnych odczynów popromiennych przedstawia Tabela VI. Średnie minimalne BMI po zakończeniu radioterapii było niższe w grupie 2D i wynosiło $26,0 \pm 4,9$ (mediana 25,3), a w grupie 3D $28,1 \pm 6,1$ (mediana 28,0) i różnica ta była bliska istotności statystycznej. Średnie maksymalne BMI wynosiło $27,1 \pm 4,7$ (mediana 26,1) w grupie 2D i $28,5 \pm 6,1$ (mediana 28,0) w grupie 3D i nie różniły się istotnie w obu grupach.

Tab. VI. Późne odczyny popromienne według RTOG/EORTC

| | | 2D n=43 | | 3D n=37 | |
|-------------------|----|---------|-------|---------|-------|
| | | n | % | n | % |
| Przewód pokarmowy | G1 | 25 | 58,1 | 23 | 62,2 |
| | G2 | 2 | 4,7 | 2 | 5,4 |
| | G3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | G4 | 1 | 2,3 | 1 | 2,7 |
| Pęcherz moczowy | G1 | 11 | 25,6 | 11 | 29,7 |
| | G2 | 7 | 16,3 | 2 | 5,4 |
| Skóra | G0 | 43 | 100,0 | 37 | 100,0 |

U 43 pacjentek w grupie 2D i 37 pacjentek w grupie 3D, które uczęszczały do kontroli po leczeniu, oceniono wpływ radioterapii na stopień sprawności według skali WHO i na BMI, porównując te parametry przed i po napromienianiu. Porównano także częstość i nasilenie wczesnych odczynów w stosunku do późnych odczynów. W obu grupach chorych odczyn wczesny przewodu pokarmowego i pęcherza moczowego występował znamienne statystycznie częściej niż odczyn późny, a stopień sprawności według skali WHO był istotnie statystycznie lepszy po zakończeniu radioterapii, w porównaniu do stopnia sprawności przed napromienianiem. Średnie BMI w grupie pacjentek 2D i 3D było znamienne statystycznie niższe po radioterapii w stosunku do BMI przed

radioterapią. Różnice te były jednak niewielkie. W grupie 2D średnie BMI przed radioterapią wynosiło $27,2 \pm 5,1$ (mediana 26,4), a po radioterapii $26,0 \pm 4,9$ (mediana 25,3), natomiast w grupie 3D odpowiednio $29,3 \pm 6,5$ (mediana 28,1) i $28,1 \pm 6,1$ (mediana 28).

Dyskusja

Radioterapia w nowotworach narządów płciowych u kobiet, a szczególnie w nowotworach szyjki i trzonu macicy składa się z tele- i brachyterapii i często jest kojarzona z leczeniem operacyjnym lub chemioterapią. Rozwój nowych strategii leczenia ma na celu poprawę przeżyć całkowitych, przeżyć wolnych od choroby, wyleczeń miejscowych oraz zmniejszenie ilości powikłań. Badania oceniające odczyny popromienne u pacjentek leczonych z powodu nowotworów narządów płciowych na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci wykazują, że ilość powikłań we wszystkich narządach zmniejsza się wraz z postępem w technikach radioterapii i zastąpieniem techniki 2-półowej przez 4-półową, wprowadzeniem osłon indywidualnych oraz stosowaniem wyższych energii promieniowania w wyniku zastąpienia bomb kobaltowych przez akceleratorów liniowe [3, 4]. Można się więc spodziewać, że dalszy postęp w technikach radioterapii, w tym wprowadzenie technik konformalnych, przyniesie dalszą poprawę jakości napromieniania i zmniejszenie ilości odczynów popromiennych. Porównanie planów leczenia wykonanych techniką konwencjonalną i konformalną, dla chorych na raka szyjki i trzonu macicy napromienianych na obszar miednicy, wykazuje zmniejszenie objętości narządów krytycznych objętych wysoką dawką dla jelita cienkiego o 10-30%, jelita grubego o 10-15%, a dla pęcherza moczowego o 10-20% [5-8]. Dalsze zmniejszenie objętości napromienianej narządów krytycznych o 30-60% następuje w odniesieniu do techniki konformalnej i techniki IMRT [8, 9].

Przyjmując, w oparciu o dane z literatury, że podczas napromieniania miednicy małej objętość narządów krytycznych objętych wysoką dawką jest mniejsza w technice konformalnej w porównaniu z konwencjonalną, celem pracy była ocena skutków klinicznych tego zjawiska, czyli porównanie odczynów popromiennych u pacjentek z rakiem szyjki lub rakiem trzonu macicy. W dostępnej literaturze większość prac oceniających odczyny popromienne u pacjentek z nowotworami narządów płciowych dotyczy radioterapii konwencjonalnej.

U chorych napromienianych pooperacyjnie techniką konwencjonalną powikłania wczesne wszystkich stopni i we wszystkich lokalizacjach występują w 60-85% przypadków, a późne w 20-50% przypadków [10-16]. Odczyny wczesne ze strony jelit dotyczą około 80% pacjentek, a ze strony pęcherza około 60% pacjentek. Ciężkie (G3-4) powikłania ostre ze strony jelit występują u około 5% pacjentek, ze strony pęcherza moczowego u 0,5% pacjentek, hematologiczne u 1% pacjentek. Powikłania późne ze strony jelit dotyczą około 40% pacjentek, a ze strony pęcherza około 20% pacjentek. Ciężkie (G3-4) powikłania późne ze strony jelit występują u około 6% pacjentek,

a ze strony pęcherza moczowego u 2% pacjentek [10-16].

Metaanalizy dotyczące radiochemioterapii raka szyjki macicy wykazały w grupie z chemioterapią ostre powikłania w stopniu G1-2 i G3-4 w odniesieniu do poziomu hemoglobiny odpowiednio u 39,3% i 6,5% pacjentek, w odniesieniu do poziomu leukocytów odpowiednio u 49,4% i 16,4% pacjentek, w odniesieniu do poziomu płytek krwi u 20,5% i 1,7%, w odniesieniu do przewodu pokarmowego u 17,5% i 1,5%, w odniesieniu do pęcherza moczowego odpowiednio u 45,2% i 8% pacjentek. W ramieniu z samodzielną radioterapią powikłania w stopniu G1-2 i G3-4 wystąpiły w odniesieniu do poziomu hemoglobiny odpowiednio u 29,0% i 4,1% pacjentek, w odniesieniu do poziomu leukocytów odpowiednio u 40,0% i 7,9%, w odniesieniu do poziomu płytek krwi u 10,0% i 0,4%, w odniesieniu do przewodu pokarmowego u 17,1% i 1,6%, w odniesieniu do pęcherza moczowego odpowiednio u 40,8% i 4,2% pacjentek [17]. 80% chorych otrzymujących radiochemioterapię ma biegunkę, 60% wymioty, a 40% powikłania hematologiczne [18].

W badanej przez mnie grupie pacjentek, w technice 2D nudności w stopniu G1-2 wystąpiły u 54% pacjentek, wymioty w stopniu G1-2 u 22% pacjentek, biegunka w stopniu G1-3 u 68% pacjentek, wczesny odczyn popromienny przewodu pokarmowego w stopniu G1-4 u około 80% pacjentek, pęcherza moczowego w stopniu G1-3 u 72% pacjentek, skóry w stopniu G1 u 6% pacjentek. Wczesny odczyn popromienny w stopniu G4 miał postać niedrożności jelit i wystąpił u 1 pacjentki. W trakcie radioterapii leukopenia w stopniu G1-3 wystąpiła u 82% pacjentek, anemia w stopniu G1-2 u 28% pacjentek, a trombocytopenia w stopniu G1-2 u 6% pacjentek. Późny odczyn popromienny przewodu pokarmowego wystąpił u 65,1% pacjentek i miał nasilenie G1-2 i G4. Późny odczyn popromienny pęcherza moczowego wystąpił u 41,9% pacjentek i miał nasilenie G1-2. Nie zaobserwowano późnego popromiennego odczynu skóry. Najczęściej, zarówno w przewodzie pokarmowym, jak i pęcherzu moczowym, występował odczyn w stopniu G1. Odczyn popromienny ze strony przewodu pokarmowego w stopniu nasilenia G4 miał postać niedrożności jelit.

Przegląd literatury dotyczącej odczynów popromiennych u pacjentek napromienianych techniką konwencjonalną na obszar miednicy małej z powodu nowotworów szyjki i trzonu macicy wskazuje na dużą heterogenność badanych grup pacjentek, zarówno pod względem stosowanych metod leczenia (samodzielną radioterapię, radiochemioterapię, radioterapię uzupełniającą po zabiegu operacyjnym), jak i technik teleterapii (technika 2, 3 lub 4-polowa) i brachyterapii (LDR, HDR, PDR) [19-21]. Istnieje również duża różnorodność pod względem stosowanych klasyfikacji odczynów popromiennych [22-24]. Wszystko to utrudnia porównanie nasilenia odczynów popromiennych pomiędzy różnymi badaniami. Zwraća jednak uwagę fakt, że najczęściej występuje odczyn popromienny ze strony przewodu pokarmowego, rzadziej ze strony pęcherza moczowego. Najczęściej odczyn ma

nasilenie G1-2, rzadko występują ciężkie powikłania popromienne.

W literaturze istnieje niewiele doniesień na temat oceny odczynów popromiennych u pacjentek napromienianych na obszar miednicy z powodu nowotworów narządów płciowych techniką konformalną 3D. Pötter i wsp. oceniali wczesne i późne odczyny popromienne w grupie 48 pacjentek z rakiem szyjki macicy leczonych radiochemioterapią. Pacjentki były napromieniane z zastosowaniem teleterapii konformalnej 3D i brachyterapii HDR, planowanej na podstawie MRI. Anemię w stopniu G3 stwierdzono w 4% przypadków, leukopenię w stopniu G3-4 w 23% przypadków i trombocytopenię w stopniu G3 w 10% przypadków. Nie zaobserwowano późnych powikłań popromiennych ze strony przewodu pokarmowego w stopniu G3 i 4, a w stopniu G1-2 występowały one u 6% pacjentek. Powikłania ze strony pęcherza moczowego w stopniu G1-2 wystąpiły w 8% przypadków, nie było powikłań w stopniu G3, a w stopniu G4 4% [25]. Odczyny popromienne w technice konwencjonalnej i konformalnej porównywał Yamazaki i wsp. Badaniem nierandomizowanym objęte zostały 74 pacjentki z rakiem szyjki macicy po zabiegu operacyjnym. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w przeżyciach całkowitych, przeżyciach wolnych od choroby i wyleczeniach miejscowych. Jednak częstość odczynów w stopniu G2 i G3 ze strony jelita cienkiego była istotnie statystycznie niższa w technice TK, niż w technice standardowej (2,9% vs 17,5%, $p < 0,05$) [26].

W badanej przez mnie grupie pacjentek w technice konformalnej nudności w stopniu G1-2 wystąpiły u 40% pacjentek, wymioty w stopniu G1-2 u 18% pacjentek, biegunka w stopniu G1-2 u 74% pacjentek. Wczesny odczyn popromienny przewodu pokarmowego w stopniu G1-4 wystąpił u 90% pacjentek, pęcherza moczowego w stopniu G1-3 u 68% pacjentek, skóry w stopniu G1 u 8% pacjentek. Wczesny odczyn popromienny w stopniu G4 miał postać niedrożności jelit i przetoki pochwo-wo-odbytniczej u 1 pacjentki. W trakcie radioterapii leukopenia w stopniu G1-3 wystąpiła u 78% pacjentek, anemia w stopniu G1-2 u 12% pacjentek, a trombocytopenia w stopniu G1-2 u 4% pacjentek. Późny odczyn popromienny przewodu pokarmowego wystąpił u 70,2% pacjentek i miał nasilenie G1-2 i G4. Późny odczyn popromienny pęcherza moczowego w stopniu G1-2 wystąpił u 35,1% pacjentek. Nie zaobserwowano późnego odczynu popromiennego skóry. Najczęściej, zarówno w przewodzie pokarmowym, jak i pęcherzu moczowym, występował odczyn w stopniu G1. Późny odczyn popromienny ze strony przewodu pokarmowego w stopniu nasilenia G4 miał postać niedrożności jelit.

Porównując tolerancję radioterapii między grupą 2D i 3D u badanych przez mnie pacjentek wykazano znamienne statystycznie różnicę w odniesieniu do stopnia sprawności według WHO i poziomu hemoglobiny w trakcie radioterapii na korzyść techniki konformalnej oraz różnicę bliską istotności statystycznej w przypadku poziomu hematokrytu i nasilenia wymiotów, również na korzyść techniki konformalnej. Nie wykazano natomiast

znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania i nasileniu odczynów późnych w grupie pacjentek 2D i 3D, co może wynikać z rocznego okresu obserwacji, podczas gdy większość powikłań późnych ujawnia się w ciągu 3 lat po leczeniu, a powikłania ze strony przewodu pokarmowego występują wcześniej niż ze strony pęcherza moczowego (30 miesięcy vs 48 miesięcy) [27-29]. Jedynie średnie minimalne BMI po zakończeniu radioterapii było niższe w grupie 2D niż w grupie 3D i różnica ta była bliska istotności statystycznej. Szczególnie istotne znaczenie wydaje się mieć mniejsza częstość występowania anemii w trakcie radioterapii w grupie 3D, w porównaniu z grupą 2D. Wielu badaczy wskazuje bowiem na poziom hemoglobiny oraz jej nadir podczas napromieniania jako czynnik prognostyczny i predykcyjny [30-35].

Wnioski

Podsumowując, radioterapia konformalna na obszar miednicy małej u pacjentek z nowotworami szyjki lub trzonu macicy jest lepiej tolerowana od radioterapii konwencjonalnej, co znajduje odzwierciedlenie w lepszym stopniu sprawności według WHO. Radioterapia konformalna zmniejsza również ryzyko popełnienia błędu geograficznego, dlatego wydaje się, że powinno to przyczynić się do poprawy wyleczeń miejscowych i przeżyć odległych. W odniesieniu do nowotworów kobiecych narządów płciowych w literaturze jednak brak jest jeszcze doniesień na ten temat.

Dr n. med. Barbra Izmałowicz
Oddział Radioterapii Ginekologicznej I
Dolnośląskie Centrum Onkologii
Pl. Hirszfelda 12, 53- 413 Wrocław
e- mail: izmajlow@wp.pl

Piśmiennictwo

- Krajowy Rejestr Nowotworów: www.epid.coi.waw.pl/krn/
- Urbański K, Klimek M. Radioterapia w raku szyjki macicy. W: *Ginekologia Onkologiczna*. T. 1. Urban & Partner 2006, 626-61.
- Barillot I, Horiot JC, Maingon P i wsp. Impact on treatment outcome and late effects of customized treatment planning in cervix carcinomas: baseline results to compare new strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 189-200.
- Komaki R, Brickner TJ, Hanlon AL i wsp. Long-term results of treatment of cervical carcinoma in The United States in 1973, 1978, and 1983: Patterns of Care Study (PCS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 973-82.
- Gerstner N, Wachter S, Knocke TH i wsp. The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51: 71-8.
- Olofsen-van Acht MJ, Quint S, Seven M i wsp. Three-dimensional treatment planning for postoperative radiotherapy in patients with node-positive cervical cancer. Comparison between a conventional and conformal technique. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 462-69.
- Bednaruk-Młyński E, Senkus-Konefka E, Górzyński M, Jassem J. Parallel-opposed fields vs. four fields, and two-(2D) vs. three-dimensional (3D) radiotherapy planning in thin patients with gynecological malignancies. *Reports of practical oncology and radiotherapy* 2003; 8, suppl. 2: 242-42.
- Van de Bunt L, van der Heide U, Ketelaars M i wsp. Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: the impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 189-96.
- Heron DE, Gerszten K, Selvaraj RN i wsp. Conventional 3D versus intensity modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms small star, filled. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 39-45.
- Creutzberg CL, van Putten WLJ, Warlam-Rodenhuis CC i wsp. Outcome of high-risk stage IC, Grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1234-41.
- Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC i wsp. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC Study Group Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000; 355: 1404-11.
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL i wsp. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 744-51.
- Jereczek-Fossa B, Jassem J, Nowak R i wsp. Late complications after postoperative radiotherapy in endometrial cancer: analysis of 317 consecutive cases with application of linear-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 329-38.
- Jereczek-Fossa B, Badzio A, Jassem J. Factors determining acute normal tissue reactions during postoperative radiotherapy in endometrial cancer: analysis of 317 consecutive cases. *Radiother Oncol* 2003; 68: 33-39.
- Jereczek-Fossa B, Jassem J, Badzio A. Relationship between acute and late normal tissue injury after postoperative radiotherapy in endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 476-82.
- Jereczek-Fossa B, Badzio A, Jassem J. Time without symptoms and toxicity (TWIST) analysis of adjuvant radiation therapy for endometrial cancer. *Radiother Oncol* 2003; 72: 175-81.
- Kirwan J, Symonds P, Green J i wsp. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003; 68: 217-26.
- Tan LT, Russell S, Burges L. Acute toxicity of chemo-radiotherapy for cervical cancer: the Addenbrooke's experience. *Clin Oncol* 2004; 16: 255-60.
- Bachtriyar B, Dewitt A, Pinti M i wsp. Comparison of toxicity between continuous low-dose and pulsed-dose-rate brachytherapy in cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1077-82.
- Ferrigno R, Nishimoto IN, Novaes PE i wsp. Comparison of low and high dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Retrospective analysis of two sequential series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1108-16.
- Lertsanguansinchai P, Lertbutayanukul C, Shotelersuk K i wsp. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1424-31.
- Ahamad A, D'Souza W, Salehpour M i wsp. Intensity modulated radiation therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue-sparing effect to margin size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1117-24.
- Davidson SE, Burns MP, Routledge JA i wsp. Assessment of morbidity in carcinoma of the cervix: a comparison of the LENT SOMA scales and Franco-Italian Glossary. *Radiother Oncol* 2003; 69: 195-200.
- Franclin HR, Simonetti GP, Dubbelman AC i wsp. Toxicity grading systems. A comparison between the WHO scoring system and the Common Toxicity Criteria when used for nausea and vomiting. *Ann Oncol* 1994; 5: 113-17.
- Pötter R, Dimopoulos J, Bachtriyar B i wsp. 3D conformal HDR brachy- and external beam therapy plus simultaneous cisplatin for high-risk cervical cancer: clinical experience with 3 year follow-up. *Radiother Oncol* 2006; 79: 80-86.
- Yamazaki A, Shirato H, Nishioka T i wsp. Reduction of late complications after irregularly shaped four-field whole pelvic radiotherapy using computed tomographic simulation compared with parallel-opposed whole pelvic radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 180-84.
- Denton AS, Bond SJ, Matthews S i wsp. National audit of management and outcome of carcinoma of the cervix treated with radiotherapy in 1993. *Clin Oncol* 2000; 12: 347-53.
- Ejfel PJ, Lavenback C, Wharton T i wsp. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1289-1300.
- Chen SW, Liang JA, Yeh LS i wsp. Comparative study of reference points by dosimetric analyses for late complications after uniform external

- radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 663-71.
30. Winter WE, Maxwell GL, Tian C i wsp. Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 495-501.
 31. Ferrandina G, Distefano M, Smaniotto D i wsp. Anemia in patients with advanced cervical carcinoma administered preoperative radiochemotherapy: association with pathological response to treatment and clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 500-05.
 32. Serkies K, Badzio A, Jassem J. Clinical relevance of hemoglobin level in cervical cancer patients administered definitive radiotherapy. *Acta Oncol* 2006; 45: 695-701.
 33. Grogan M, Thomas GM, Melamed I i wsp. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528-36.
 34. Thomas G. The effect of hemoglobin level on radiotherapy outcomes: the Canadian experience. *Semin Oncol* 2001; 28: 60-5.
 35. Choi YS, Yi CM, Sin JI i wsp. Impact of hemoglobin on survival cervical carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy is dependent on lymph node metastasis findings by magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1846-54.

Otrzymano: 15 marca 2010 r.

Przyjęto do druku: 15 kwietnia 2010 r.