

Radiochemioterapia jest uznanym standardem leczenia w zaawansowanym raku szyjki macicy. Niektóre chore, ze względu na zły stan ogólny i niewłaściwe parametry biochemiczne, otrzymują wyłącznie radioterapię. Każdemu leczeniu promieniami mogą towarzyszyć odczyny zarówno wczesne, jak i późne. Przeprowadzona analiza obejmowała 90 chorych na raka szyjki macicy w stopniu IIB i IIIB wg FIGO. Wśród nich 61 otrzymało radiochemioterapię (RCHT), pozostałe 29 wyłącznie radioterapię (RT). W całej grupie oceniono odczyny popromienne wczesne i późne. Zaobserwowano, że odczyny wczesne wystąpiły u 46,6%, a odczyny późne u 23,3% chorych. Stwierdzono, że chore otrzymujące RT były starsze od chorych otrzymujących RCHT, mając odpowiednio $64,6 \pm 11,3$ roku i $51,6 \pm 8,5$ roku ($p < 0,01$). Odczyny popromienne wczesne wystąpiły częściej u chorych otrzymujących wyłącznie RT niż u chorych otrzymujących RCHT (86,2% i 59%). Odczyny popromienne późne również przeżywały w grupie chorych otrzymujących RT (31% i 27,9%). Wystąpienie odczynów wiązało się z wydłużeniem całkowitego czasu napromieniania. Wynikało to z konieczności zastosowania przerw, w tym również dłuższych niż 7 dni. Dotyczyło to przede wszystkim chorych starszych. Porównując chore otrzymujące RT i RCHT, wykazano, że przerwy w napromienianiu występowały częściej u chorych otrzymujących samodzielną radioterapię niż u osób poddanych radiochemioterapii (37,9% i 21,3%). A zatem autorzy zauważyli, że odczyny popromienne wczesne występowały zdecydowanie częściej niż odczyny popromienne późne. Częściej stwierdzono odczyny – zarówno wczesne, jak i późne – u chorych otrzymujących wyłącznie RT niż RCHT, co związane było z wiekiem chorych ($p < 0,001$) oraz ich stanem ogólnym – nie były one kwalifikowane do chemioterapii. Przerwy w napromienianiu dłuższe niż 7 dni występowały częściej u otrzymujących RT niż RCHT, co prowadziło do wydłużenia całkowitego czasu leczenia.

Słowa kluczowe: radiochemioterapia, wyłączna radioterapia, odczyn, narządy krytyczne.

Ocena odczynów popromiennych wczesnych i późnych u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy poddanych radioterapii

Evaluation of early and late post-radiation reactions in patients with advanced cervical cancer treated with radiotherapy

Żaneta Wareńczak-Florczak, Andrzej Roszak, Tomasz Bajon

Oddział Radioterapii i Onkologii Wielkopolskiego Centrum Onkologii

Wstęp

Radioterapia odgrywa istotną rolę w leczeniu samodzielnym zaawansowanego raka szyjki macicy. Obecnie standardem postępowania w tych przypadkach jest leczenie skojarzone z chemioterapią, zazwyczaj podawaną raz w tygodniu. Napromienianie miednicy mniejszej wiąże się z objęciem w obszarze PTV (*planning target volume*) szeregu struktur i narządów, w tym jelit i pęcherza moczowego. W narządach tych, nazywanych „krytycznymi”, obserwuje się zarówno wczesne, jak i późne odczyny popromienne wynikające z uszkadzającego działania promieniowania jonizującego. W przypadkach leczenia skojarzonego z chemioterapią może dochodzić do intensyfikacji odczynów poprzez synergiczne działanie uszkadzające radio- i chemioterapii nie tylko na komórki nowotworowe, ale i na tkanki zdrowe. Dlatego interesujące jest podjęcie badania dotyczącego działania zarówno samodzielnej radioterapii, jak i radiochemioterapii.

Celem pracy była analiza odczynów popromiennych wczesnych i późnych w różnorodnej grupie chorych otrzymujących samodzielną radioterapię lub radiochemioterapię.

Materiał i metody

Badaniem objęto 90 kobiet z rozpoznaniem raka szyjki macicy w stopniu IIB i IIIB wg FIGO otrzymujących radioterapię radykalną (radioterapię/radiochemioterapię). Wszystkie analizowane pacjentki otrzymały zarówno teleradioterapię (EBRT), jak i brachyterapię (BRT). Wśród nich 29 chorych otrzymało wyłącznie radioterapię (RT), pozostałe 61 pacjentek poddano radiochemioterapii (RCHT) – podawano im cisplatynę w dawce 40 mg/m^2 raz w tygodniu w trakcie napromieniania.

Chore otrzymujące wyłącznie radioterapię były istotnie starsze. Nie zostały one jednak zakwalifikowane do leczenia skojarzonego tylko z powodu podeszłego wieku, ale również złego stanu ogólnego, chorób towarzyszących i niewydolności nerek, wynikającej z wodonercza w przebiegu zaawansowania choroby podstawowej.

Teleradioterapia konformalna była prowadzona przy zastosowaniu czterech wiązek skrzyżowanych i osłon z kolimatora wielolistkowego. Kliniczny obszar napromieniania (*clinical target volume* – CTV) obejmował guz szyjki macicy wraz z trzonem, sklepieniami i ścianami pochwy, przymacicza oraz węzły chłonne miednicy mniejszej. Dawka frakcyjna wynosiła 1,8 Gy, podawano ją 5 razy w tygodniu. W obszarze zwiększonej dawki z brachyterapii

Radiochemotherapy is acknowledged as a standard means of treatment in cervical cancer patients. However, there are some situations, for example general health condition or inappropriate biochemical parameters, when we can use only radiotherapy. The present analysis included 90 patients with cervical cancer in IIB and IIIB according to FIGO. In this group 61 received radiochemotherapy (RCHT), and 29 patients received exclusively radiotherapy (RT). We evaluated early and late post-radiation reactions. Acute reactions were found in 46.6% and late toxicity was found in 23.3% of patients. Women treated with radiotherapy exclusively were significantly older than patients treated with radiochemotherapy, respectively 64.6±11.3 and 51.6±8.5 years ($p < 0.01$). A higher percentage of acute side effects was observed in patients with RT than with RCHT (86.2% and 59%). Late post-radiation reactions also predominate in patients with RT (31% and 27.9%). The adverse effects were associated with prolonged time of treatment due to breaks in radiotherapy. A higher percentage of breaks was found in older patients, more frequently in patients with RT than in the RCHT group (37.9% and 21.3%). To conclude, early post-radiation reactions appeared more frequently than late post-radiation reactions. It was found that early and late post-radiation reactions appear more frequently in women treated with RT than RCHT, which was connected with their age ($p < 0.001$) and general health condition – they were not qualified for chemotherapy. Interruption in radiation delivery was longer than seven days in the group treated with RT, leading to prolongation of complete radiation treatment.

Key words: radiochemotherapy, radiotherapy exclusively, toxicity, organ et risk.

LDR (BRT LDR) zastosowano osłonę centralną w trakcie teleradioterapii, zakładając wg zaleceń ICRU dawkę 85 Gy na punkt A. Prawidłowość teleradioterapii oceniono na podstawie zdjęć portalowych oraz dozymetrii *in vivo*. W przypadku brachyterapii obliczono dawki fizyczne i równoważne biologicznie (EQD2).

Średnia dawka z EBRT w tej grupie chorych wynosiła 48,2 Gy (w przedziale 12,6–54 Gy); średnia dawka w BRT LDR wyniosła 44 Gy (20–60 Gy). W grupie leczonych BRT HDR chore otrzymały dawkę 28 Gy w 4 frakcjach oraz z teleradioterapii dawkę całkowitą 45 Gy/T z całego pola; w stopniu IIIB dawkę na przymacicza z teleterapii podwyższano do 50,4 Gy/T.

Obserwację pacjentek prowadzono prospektywnie w trakcie leczenia (ocenę przeprowadzono raz w tygodniu) oraz w trakcie badań kontrolnych w okresie 2 lat po zakończeniu leczenia. Analizowano stan ogólny, wyniki badań laboratoryjnych, w tym hematologiczne, oraz występujące odczyny popromienne ze strony jelit i układu moczowego. Analiza dotyczyła przebiegu leczenia promieniami, w tym przerwy w napromienianiu. Przebieg radioterapii oceniano na podstawie dokumentacji medycznej oraz karty napromieniania. Przeanalizowano odczyny wczesne oraz późne (występujące powyżej 90 dni od zakończenia radioterapii) w okresie 2-letniej obserwacji po zakończeniu leczenia. Dla potrzeb realizacji celów pracy – oceny odczynów popromiennych – użyto skali EORTC/RTOG (tab. 1–2.). W dalszej analizie odczyny w stopniu 1. i 2. były oceniane wspólnie jako łagodne, odczyny w stopniu 3. i 4. jako odczyny ciężkie.

Wyniki analizowano przy zastosowaniu skali χ^2 , testów Fishera-Freemana-Haltona, U Manna-Whitneya oraz dwustronnego Fishera.

Wyniki

Analiza całej grupy

Analizując grupę chorych, stwierdzono, że pacjentki otrzymujące samodzielną radioterapię były starsze niż chore otrzymujące radiochemioterapię, co okazało się istotne statystycznie ($p < 0,010$). Średnia wieku chorych otrzymujących RT wynosiła 64,6 ±11,3 roku, natomiast chorych otrzymujących RCHT 51,6 ±8,5 roku.

Odczyny wczesne stwierdzono u 46,6% ogółu pacjentek, odczyny późne u 23,3% chorych. Więcej odczynów zarówno wczesnych, jak i późnych obserwowano ze strony przewodu pokarmowego niż układu moczowego ($p < 0,004$).

Wystąpienie odczynów wiązało się z wydłużeniem całkowitego czasu leczenia w wyniku zastosowania przerw w napromienianiu, w tym dłuższych niż 7 dni. Dotyczyło to przede wszystkim chorych starszych. Porównując chore

Tabela 1. Ostre odczyny popromienne w pęcherzu i jelitach w skali EORTC/RTOG
Table 1. Acute toxicity in bladder and bowels on EORTC/RTOG scale

Stopień	Pęcherz moczowy	Jelita
1.	częstomocz, nokturia (2 razy częściej niż zwyczajowo), dyzuria niewymagająca leczenia	większa częstość oddawania stolca, stolce biegunkowe niewymagające leczenia
2.	częstomocz lub nokturia rzadziej niż raz na godzinę, dyzuria wymagająca leczenia farmakologicznego	biegunka lub bóle brzucha wymagające leczenia farmakologicznego
3.	częstomocz lub nokturia częściej niż raz na godzinę, dyzuria lub bóle skurczowe wymagające leczenia	biegunka wymagająca pozajelitowego nawadniania (krew w stolcu, płaty śluzówki), bolesne „stawianie” pętli jelitowych
4.	krwiomocz wymagający transfuzji, owrzodzenia, martwica	ostra (lub podostra) niedrożność, przetoka, perforacja jelita, krwawienie ze stolca wymagające transfuzji

Tabela 2. Późne odczyny popromienne w pęcherzu i jelitach w skali EORTC/RTOG**Table 2.** Late toxicity in bladder and bowels on EORTC/RTOG scale

Stopień	Pęcherz moczowy	Jelita
1.	niewielkie zmiany atroficzne nabłonka pęcherza, drobne teleangiektazje	tendencja do biegunek, nadmierna perystaltyka, zwiększona częstość oddawania stolca (poniżej 5 razy na dobę), niewielka domieszka krwi lub śluzu
2.	częstomocz miernego stopnia, uogólnione teleangiektazje, okresowo krwimocz	okresowo biegunki lub bóle brzucha (spastyczne), częstotliwość oddawania stolca powyżej 5 razy na dobę, obfita domieszka krwi lub śluzu w stolcu
3.	stały częstomocz, dyzuria, rozległe teleangiektazje, często z wybroczynami, częsty krwimocz, zmniejszona pojemność pęcherza (< 150 ml)	zwężenie światła lub krwawienie wymagające leczenia chirurgicznego
4.	martwica, zwłóknienie pęcherza (pojemność < 100 ml), częste krwotoczne zapalenie pęcherza, przetoka	martwica, perforacja, przetoka

otrzymujące RT i RCHT wykazano, że przerwy w napromieniowaniu występowały częściej u chorych otrzymujących samodzielną radioterapię niż u pacjentek poddanych radiochemioterapii (48,2% – RT, 24,6% – RCHT). Analizując przerwy dłuższe niż 7 dni, stwierdzono, że przerwy te przeważały również u chorych otrzymujących RT (27,6% – RT, 13,1% – RCHT) – w grupie otrzymującej RT najdłuższa przerwa wynosiła 13 dni, w grupie otrzymującej RCHT 11 dni.

Ocena odczynów popromiennych wczesnych

W grupie chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię odsetek ostrych odczynów popromiennych był wyższy niż u chorych otrzymujących radiochemioterapię (86,2% – RT, 59% – RCHT). Analizę odczynów popromiennych ze strony przewodu pokarmowego i układu moczowego przedstawiono w tabelach 3. i 4.

Więcej odczynów ze strony jelit zanotowano u chorych otrzymujących RT (65,5%) w porównaniu z chorymi poddanymi RCHT (37,7%). Procent odczynów ciężkich był jednak wyższy u chorych otrzymujących radiochemioterapię aniżeli radioterapię samodzielną (26,2 vs 24,1%).

Tabela 3. Odczyny popromienne wczesne w jelitach u chorych na raka szyjki macicy leczonych RCHT i RT**Table 3.** Acute toxicity in bowels in patients with cervical cancer treated with RCHT and RT

Rodzaj leczenia (liczba chorych)	Stopień odczynów (liczba chorych i %)		
	brak (stopień 0)	stopień 1. i 2.	stopień 3. i 4.
RCHT (61)	38 (62,30%)	7 (11,5%)	16 (26,2%)
RT (29)	10 (34,5%)	12 (41,4%)	7 (24,1%)

Tabela 4. Odczyny popromienne wczesne w pęcherzu moczowym u chorych na raka szyjki macicy leczonych RCHT i RT**Table 4.** Acute toxicity in the urinary system in patients with cervical cancer treated with RCHT and RT

Rodzaj leczenia (liczba chorych)	Stopień odczynów (liczba chorych i %)		
	brak (stopień 0)	stopień 1. i 2.	stopień 3. i 4.
RCHT (61)	48 (78,7%)	9 (14,7%)	4 (6,6%)
RT (29)	23 (79,3%)	3 (10,34%)	3 (10,34%)

Liczba odczynów występujących w pęcherzu moczowym była porównywalna w obu grupach (21,3% RCHT vs 20,7% RT). Odczyny ciężkie przeważały u chorych otrzymujących RT (10,34 vs 6,56%).

Ocena odczynów popromiennych późnych

Chore otrzymujące wyłącznie radioterapię miały wyższy odsetek odczynów popromiennych późnych aniżeli chore otrzymujące radiochemioterapię (31% RT vs 27,9% RCHT). Analizę odczynów popromiennych ze strony przewodu pokarmowego i układu moczowego w tej grupie chorych przedstawiono w tabelach 5. i 6.

Więcej odczynów ze strony jelit zanotowano u chorych otrzymujących RT (27,6%) w porównaniu z chorymi otrzymującymi RCHT (21,3%). Przeważały odczyny w stopniu 1 i 2, zwraca jednak uwagę wysoki odsetek odczynów ciężkich (wyłącznie w stopniu 3.) w grupie otrzymującej RT.

Liczba odczynów występujących w pęcherzu moczowym była wyższa u chorych otrzymujących radiochemioterapię (6,6% RCHT vs 3,5% RT). Odczynów ciężkich nie zaobserwowano.

Tabela 5. Odczyny popromienne późne w jelitach u chorych na raka szyjki macicy leczonych RCHT i RT**Table 5.** Late toxicity in bowels in patients with cervical cancer treated with RCHT and RT

Rodzaj leczenia (liczba chorych)	Stopień odczynów (liczba chorych i %)		
	brak (stopień 0)	stopień 1. i 2.	stopień 3. i 4.
RCHT (61)	38 (78,7%)	7 (18,0%)	16 (3,3%)
RT (29)	10 (72,4%)	12 (20,7%)	7 (6,9%)

Tabela 6. Odczyny popromienne późne w pęcherzu moczowym u chorych na raka szyjki macicy leczonych RCHT i RT**Table 6.** Late toxicity in the urinary system in patients with cervical cancer treated with RCHT and RT

Rodzaj leczenia (liczba chorych)	Stopień odczynów (liczba chorych i %)		
	brak (stopień 0)	stopień 1. i 2.	stopień 3. i 4.
RCHT (61)	48 (93,4%)	9 (6,6%)	0
RT (29)	23 (96,5%)	3 (3,5%)	0

Dyskusja

Stosując promieniowanie jonizujące do leczenia chorych na raka szyjki macicy, należy liczyć się z występowaniem reakcji popromiennych ze strony zdrowych tkanek i narządów objętych napromienianiem [1]. Głównym celem podjętej analizy była ocena tolerancji leczenia i czynników ryzyka wystąpienia odczynów popromiennych u chorych leczonych z powodu zaawansowanego raka szyjki macicy, w tym w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (RCHT). Ogólna liczba odczynów wczesnych wśród badanych pacjentek wyniosła 46,6%, odczynów późnych 23,3%. Podobne wyniki, wskazujące na wyższy odsetek odczynów wczesnych niż późnych, przedstawiono w wielu publikacjach analizujących odczyny u chorych leczonych radioterapią samodzielną [2–5].

Czynnikiem mogącym mieć wpływ na tolerancję leczenia jest wiek chorych, co podkreślili w swojej pracy Laciao i wsp. [6, 7]. Wykazali oni zależność pomiędzy cechą wieku i odczynów popromiennych – istotnie wyższy odsetek odczynów u chorych w wieku 40 i więcej lat. W przedstawionej w niniejszej pracy analizie wykazano istotnie statystyczną różnicę wieku chorych w obu podgrupach. U chorych starszych, które otrzymywały wyłącznie radioterapię, stwierdzono wyższy odsetek powikłań popromiennych. Wiek chorych wiązał się z również z niezakwalifikowaniem tych chorych do leczenia skojarzonego z chemioterapią.

Na uwagę zasługuje fakt, że u pacjentek otrzymujących wyłącznie radioterapię obserwowano wyższy odsetek powikłań zarówno wczesnych, jak i późnych w porównaniu z chorymi poddanymi radiochemioterapii. Uzyskane wyniki odbiegają od publikowanych w piśmiennictwie. W badaniu NCIC [8] nie stwierdzono różnic w występowaniu wczesnych czy późnych odczynów popromiennych w obu grupach badanych: otrzymujących radiochemioterapię i wyłącznie radioterapię. Wyniki zaprezentowane w niniejszej pracy mogą być związane ze znacznym zaawansowaniem choroby u tych chorych i objawami niewydolności nerek oraz występowania w grupie kobiet otrzymujących wyłącznie radioterapię chorób towarzyszących związanych z wiekiem (co już na wstępie wykluczało zastosowanie u nich RCHT).

Wyższy odsetek chorych z wczesnym odczynem popromiennym otrzymujących wyłącznie radioterapię jest wynikiem większej liczby odczynów ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z chorymi otrzymującymi RCHT. Na uwagę zasługuje fakt, że odczyny ciężkie występowały jednak częściej u chorych otrzymujących RCHT, co może mieć związek ze wspólnym i synergicznym działaniem radioterapii i chemioterapii. Połączenie dwóch elementów toksycznych wpływa na podwyższenie odsetka odczynów. Zwracając na to również uwagę autorzy badania RTOG 90-01 [9]. Ten z jednej strony korzystny efekt w przypadku działania na komórki nowotworowe dotyczy też komórek zdrowych, w tym znajdujących się w obrębie jelit, co prowadzi do zwiększenia odczynów ciężkich w tym narządzie [5].

Analizując liczbę odczynów wczesnych ze strony pęcherza moczowego, nie uzyskano istotnych różnic w odsetku powikłań w obu grupach. Podobne wyniki przedstawiono w publikacjach z badania NCIC [8], RTOG 90-01 [9] oraz w metaanalizie Greena [10]. Autorzy niniejszej pracy zaob-

serwowali jednak więcej odczynów późnych u chorych otrzymujących RCHT niż u poddanych samodzielnej RT.

Piśmiennictwo

1. Maciejewski B, Withers HR, Taylor JM, Hliniak A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx. Part 2. Normal tissue responses: acute and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 831-43.
2. Jereczek-Fossa B, Bodzio A, Jassem J. Factors determining acute normal tissue reactions during postoperative radiotherapy in endometrial cancer: analysis of 317 consecutive cases. *Radiother Oncol* 2003; 68: 33-9.
3. Serkies K, Kobierska A, Konopa K, Sawicki T, Jassem J. The feasibility study on continuous 7-day-a-week external beam irradiation in locally advanced cervical cancer: a report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2001; 61: 197-202.
4. Weiss E, Hirnle P, Arnold-Bofinger H, Hess CF, Bamberg M. Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II. *Radiother Oncol* 1999; 53: 37-44.
5. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemioradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003; 68: 217-26.
6. Lanciano RM, Martz K, Montana GS, Hanks GE. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. A patterns of care study. *Cancer* 1992; 69: 2124-30.
7. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improve outcome in squamous cell carcinoma of the uterin cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 667-76.
8. Pearcey RG, Mahamed IG, Hanson J. Treatment of high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 695-6.
9. Morris M, Eifel PJ, Grigsby PW, Levnback CH, Stevens E. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compered with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
10. Green JA, Gusberg SB, Guttman R, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of uterin cervix; a systemic review and metaanalysis. *Lancet* 2001; 358: 781-6.

Adres do korespondencji

lek. **Żaneta Warneńczak-Florczak**
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-688 Poznań
e-mail: zanetawarenczak@wp.pl