

WCZESNE I PÓŹNE ODCZYNY POPROMIENNE U PACJENTEK Z RAKIEM SZYJKI MACICY. KLASYFIKACJA EORTC/RTOG I OCENA WYBRANYCH PARAMETRÓW MORFOLOGICZNYCH KRWI OBWODOWEJ

ACUTE AND LATE ADVERSE EFFECTS OF RADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER. THE RTOG/EORTC CLASSIFICATION CRITERIA AND EVALUATION OF SELECTED MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF PERIPHERAL BLOOD

Piotr Białas, Bartek Bartoś, Anna Bodusz

¹ Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

DOI: <https://doi.org/10.20883/ppnoz.2017.22>

STRESZCZENIE

Wstęp. Radioterapia jest powszechnie stosowaną metodą leczenia wielu nowotworów, między innymi raka szyjki macicy. Ta forma terapii może jednak powodować występowanie efektów ubocznych w obszarze objętym napromieniowaniem.

Cel. Celem pracy była retrospektywna ocena wczesnych i późnych odczynów popromiennych u chorych poddanych radioterapii z powodu raka szyjki macicy.

Material. Analizie poddano 36 chorych, u których wdrożono teleradioterapię z uzupełniającą brachyterapią. Kwalifikowane do tego typu leczenia były kobiety w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB. Z wykorzystaniem jednoczesnej radiochemioterapii leczonych było 19 chorych, zaś samodzielną radioterapię zastosowano u 17 kobiet. Analiza odczynów popromiennych opierała się na informacjach zawartych w kartach historii choroby.

Metody. Toksyczność leczenia oceniono, wykorzystując skalę EORTC/RTOG zdefiniowaną dla pęcherza moczowego, jelit oraz skóry. Ponadto analizie poddano wartość wybranych elementów morfotycznych krwi, takich jak: hemoglobina (HGB), hematokryt (HCT), erytrocyty (RBC), leukocyty (WBC), neutrofile (NEUT) i trombocyty (PLT), których zmiany wskazują na toksyczność hematologiczną leczenia.

Wyniki. W badanych grupach nie stwierdzono występowania odczynów popromiennych ze strony skóry. Zaobserwowano istotne statystycznie zmiany parametrów hematologicznych (WBC, NEUT, HCT i PLT) u pacjentek objętych skojarzoną radiochemioterapią.

Wnioski. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na większą toksyczność hematologiczną radioterapii z jednoczesnym zastosowaniem chemioterapii.

Słowa kluczowe: radioterapia, rak szyjki macicy, odczyny popromienne.

ABSTRACT

Introduction. Radiation therapy is a common treatment for many cancers, including cervical cancer. This form of therapy but may cause side-effects in the area of radiation.

Aim. The aim of this study was to evaluate acute and late outcomes of radiotherapy in patients treated for cervical cancer.

Material. Thirty six women treated with radiotherapy were analyzed. The patients qualified for the treatment were classified at IIIB level in the cancer staging system. 19 women were treated with radiochemotherapy, while 17 underwent treatment with use of stand-alone radiotherapy. The analysis of the outcomes depended on the information contained in the documentation.

Methods. The toxicity of treatment was evaluated using the EORTC/RTOG scale defined for urinary bladder, intestine and skin. Moreover, the morphotic parameters of blood were analyzed, including: hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), red blood cells (RBC), white blood cells (WBC), platelets (PLT) and neutrophils (NEUT), to judge the hematological toxicity of the radiation.

Results. There were no side-effects in skin in both groups observed. Statistically significant decrease in several blood parameters (including WBC, NEUT, HCT and PLT) was observed.

Conclusions. There is some risk of radiation reaction associated with radiotherapy for cervical cancer. Its probability might depend on various factors. However, results of this study indicate higher probability of adverse effects when it comes to hematological toxicity in patients treated with radiochemotherapy.

Keywords: radiotherapy, cervical cancer, radiation reaction.

Wstęp

Rak szyjki macicy jest szóstym pod względem częstości występowania nowotworów złośliwych w Polsce, sta-

nowiąc w 2013 roku 3,7% wszystkich wykrytych guzów i doprowadzając do 4% zgonów spowodowanych przez choroby nowotworowe wśród kobiet. Zachorowalność

jest niska u kobiet poniżej 20 lat, współczynnik zachorowalności jest najwyższy wśród kobiet w wieku od 55 do 64 lat, zaś najwyższą umieralność na ten rodzaj nowotworu odnotowuje się w grupie kobiet od 60 do 64 lat [1].

Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak kolczystokomórkowy, który stanowi większość rozpoznań. Wśród pozostałych typów wyróżnia się gruczolakoraka i inne, w tym typ mieszany płaskonabłonkowo-gruczolowy oraz guzy neuroendokryne [2]. Za główną przyczynę nowotworów szyjki macicy uznaje się zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* – HPV). Spośród ponad 100 typów tego wirusa kilkanaście jest odpowiedzialnych za infekcje narządów rozrodczych i wpływa na proces kancerogenezy, zaś typy 16. i 18. są związane z rozwojem około 70% przypadków raka szyjki macicy [3].

HPV, jako czynnik onkogenny, wykazuje tropizm do komórek nabłonkowych błon śluzowych z powodu obecności na ich powierzchni specyficznych receptorów. Istotną rolę w procesie przyłączenia do błony komórkowej wirionów, podobnie jak niektórych bakterii i pierwotniaków, odgrywają proteoglikany siarczanu heparanu (ang. *heparan sulfate proteoglycans* – HSPGs) [4]. Zwraca się także uwagę na rolę, jaką w rozwoju nowotworów odgrywają białka z grupy integryn, między innymi $\alpha 5$ i $\beta 1$, których ekspresja w komórkach nowotworowych jest istotnie wyższa niż w komórkach nabłonka. Część z nich wykazuje też korelację ze współczynnikiem przeżycia chorych [5].

Po zainfekowaniu warstwy podstawnej komórek nabłonkowych wirus brodawczaka ludzkiego może replikować się tylko w zróżnicowanych keratynocytach. Ponieważ większość danych literaturowych, zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych, wskazuje na istnienie powiązania infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego z rozwojem raka szyjki macicy, obecnie większą wagę przykładana się do poznania biologii poszczególnych typów HPV.

Do głównych czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy należą zachowania seksualne zwiększające prawdopodobieństwo wniknięcia czynników infekcyjnych (w tym HPV) oraz palenie tytoniu [6]. Poza tym zwraca się uwagę na rolę zanieczyszczenia środowiska, ekspozycji na czynniki kancerogenne w pracy zawodowej, spożycia alkoholu oraz czynnika diety [7]. Do wciąż postulowanych czynników zalicza się stosowanie środków antykoncepcyjnych [8, 9], niską podaż produktów z listy ORAC w codziennej diecie [10] oraz zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoea*, a także EBV (ang. *Epstein-Barr virus*) [11].

Diagnostyka oraz leczenie chorób nowotworowych stanowią duże wyzwanie dla współczesnej medycyny.

W celu wykrycia nowotworu stosuje się szereg technik analitycznych (morfometrycznych, biochemicznych, cytogenetycznych, molekularnych, morfologicznych), a także liczne metody obrazowania. Wciąż jednak jedyną pewną diagnozę uzyskuje się po ocenie mikroskopowej analizowanej tkanki bądź aspiratu komórkowego po wybarwieniu hematoksyliną i eozyną [12]. Duże nadzieje pokłada się w skriningu onkologicznym, mającym na celu wykrycie choroby u osób bez objawów bądź we wczesnym okresie jej rozwoju. W przypadku raka szyjki macicy badaniem dedykowanym jest ocena cytologiczna wymazu z części pochwowej szyjki macicy. Spośród innych możliwych do przeprowadzenia badań skriningowych wykorzystuje się wziernikowanie z zastosowaniem trzyprocentowego kwasu octowego oraz – dążące w kierunku wykrycia wysoce onkogennych typów – molekularne badanie izolatu DNA z komórek wyścielających szyjkę macicy i jej kanał. Niemniej dwa ostatnie z wymienionych badań nie są ujęte w ramach *Narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych*.

Działania profilaktyczne w skali populacyjnej zaczęto wdrażać w Polsce w 2006 roku. Obejmują one badania cytologiczne wykonywane raz na 3 lata u kobiet w wieku od 25 do 59 lat. W przypadku nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego wdraża się pogłębioną diagnostykę, na którą składa się kolposkopia oraz w razie potrzeby pobranie materiału do badania histopatologicznego [13].

Podobnie jak w każdym schorzeniu onkologicznym, tak również w przypadku raka szyjki macicy rokowanie zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, a w dalszej kolejności od typu histopatologicznego i stopnia złośliwości histologicznej. Kluczowym aspektem leczenia jest usunięcie patologicznie zmienionych mas guza, przy czym jedynie u pacjentek charakteryzujących się wczesnym stadium choroby można wykonać operację oszczędzającą. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka szyjki macicy zmieniają się również strategie lecznicze. Do nieoperacyjnych metod leczenia nowotworów złośliwych zalicza się leki cytostaticzne o działaniu ogólnoustrojowym, hormonoterapię oraz radioterapię, mającą działanie miejscowe. Radioterapię wspomaganą lekami cytostatycznymi stosuje się w leczeniu raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IB, jeżeli wymiar guza nie przekracza 4 cm, zaś w przypadku nowotworów w stopniu II i III jest to podstawowa strategia terapeutyczna [14].

W radioterapii wykorzystuje się dawki promieniowania między 45 a 50 Gy. W przypadku pozytywnych marginesów dawkę podwyższa się do 55–60 Gy lub wyżej w przypadku, gdy zajęte są węzły chłonne. Z kolei zaleca-

na dawka promieniowania w ramach brachyterapii szyjki macicy wynosi 45 Gy, gdy metoda ta jest stosowana jako uzupełnienie teleradioterapii [15]. Brachyterapia jest metodą oszczędzającą tkanki otaczające guz i w związku z tym możliwe jest stosowanie dawek powyżej 80 Gy bez znaczących efektów ubocznych [16].

Duże oczekiwania wiążą się z wykorzystaniem immunoterapii w leczeniu chorób nowotworowych. Podanie szczepionki pobudzającej reakcję immunologiczną na charakterystyczne dla cząsteczek HPV antygeny E6 oraz E7 jest jedną z potencjalnych strategii terapeutycznych [17]. Do innych należy zastosowanie przeciwciał, których funkcją jest blokowanie cząsteczek kostymulatorowych o aktywności supresyjnej, a co za tym idzie – regulacja cytotoxyczności wobec specyficznych antygenów ekspresjonowanych przez komórki nowotworowe. Immunoterapia może stanowić bardziej skuteczną alternatywę dla chemioterapii, wykazując jednocześnie mniejszy zakres efektów niepożądanych [18].

Radioterapia wykorzystuje energię promieniowania jonizującego. Po jonizacji obszaru zmienionego chorobowo na skutek bezpośredniego (uszkodzenie struktur komórkowych w wyniku działania wolnego elektronu) lub pośredniego (radioliza wody w przestrzeniach komórkowych) działania uzyskuje się określony efekt biologiczny. Z kolei dawkę promieniowania i czas ekspozycji dostosowuje się do stopnia zmian chorobowych oraz ich lokalizacji. Istotnym aspektem jest także źródło promieniowania, które może znajdować się w pewnej odległości od pacjenta (teleradioterapia) bądź mieć z nim bezpośredni kontakt (brachyterapia). Do najczęściej wskazywanych zalet brachyterapii zalicza się niską śmiertelność i stosunkowo niewielki odsetek powikłań, ewentualną krótką hospitalizację lub jej brak, a także relatywnie niskie koszty całej procedury [19].

Zastosowanie radioterapii jako samodzielnej metody leczenia bądź metody skojarzonej z chemioterapią zawsze niesie za sobą jednak zagrożenie wystąpienia niepożądanych efektów. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące u części pacjentek powoduje powstanie odczynów popromiennych w obrębie skóry, układu krwiotwórczego oraz narządów wewnętrznych [20].

Klasyczny podział powikłań po radioterapii wyróżnia działania niepożądane występujące wcześnie (do 6 miesięcy po ekspozycji) oraz późne (po 6 miesiącach od ekspozycji). To, czy jakiegokolwiek skutki uboczne terapii się ujawnią, zależy w znacznej mierze od poziomu tolerancji niezmiennych nowotworowo tkanek otaczających guz. Co więcej, warto wspomnieć, że niezależnie od przytoczonego podziału można jeszcze wyróżnić odczyny miejscowe (np. zapalenie błon śluzowych) oraz związane z dzia-

łaniem ogólnoustrojowym. Wczesne oraz późne odczyny popromienne zdefiniowane w skali EORTC/RTOG dla skóry, pęcherza moczowego oraz jelit wymieniono w **tabelach 1 i 2**.

Innym powikłaniem leczenia z wykorzystaniem promieniowania jonizującego może być rozwój nowotworów wtórnych, głównie mięsaków trzonu macicy, nowotworów kości miednicy oraz chłoniaków. Z racji długiego okresu latencji ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu dotyczy głównie pacjentek w młodszym wieku [21].

Cel pracy

Celem pracy była ocena występowania wczesnych i późnych odczynów popromiennych w obrębie skóry, pęcherza moczowego oraz jelit u pacjentek leczonych z powodu raka szyjki macicy z wykorzystaniem samodzielnej radioterapii oraz skojarzonej radiochemioterapii. W celu określenia toksyczności hematologicznej leczenia z zastosowaniem promieniowania jonizującego analizie poddano także wartości wybranych elementów morfotycznych krwi, takich jak: eryocyty, hemoglobina, hematokryt, trombocyty, leukocyty oraz neutrofile.

Materiał

Analizy wyników dokonano na podstawie retrospektywnie zebranych danych w grupie 36 kobiet z rakiem szyjki macicy leczonych z wykorzystaniem promieniowania jonizującego. Wszystkie pacjentki były leczone w gliwickim oddziale Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2007 roku. Badaniem objęto kobiety w wieku od 29 do 76 lat, średnio w wieku 54 lat ($SD = 10$), które zgłosiły się do leczenia z rozpoznaniem raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB. W grupie 17 chorych (mediana wieku – 51 lat) wdrożono leczenie polegające na zastosowaniu teleradioterapii uzupełnionej brachyterapią, zaś u 19 pacjentek (mediana wieku – 59 lat) zastosowano jednoczasową radiochemioterapię z uzupełniającą brachyterapią.

Mediana wartości dawki promieniowania zastosowanej teleradioterapii w grupie objętej leczeniem skojarzonym wynosiła 54 Gy, zaś w grupie objętej samodzielną radioterapią – 50 Gy. Wartości dawki brachyterapii w grupie objętej skojarzoną radiochemioterapią wahały się od 20 do 48 Gy, z kolei mediana dawki w grupie leczonej z zastosowaniem samodzielnej radioterapii wyniosła 25 Gy.

Metody

Wczesne oraz późne odczyny popromienne oceniono, opierając się na retrospektywnej analizie dokumentacji pa-

cjentek – w kartach historii choroby znalazły się informacje dotyczące odczynów ze strony skóry, jelit oraz układu moczowego, ocenianych w skali EORTC/RTOG.

W analizie badań hematologicznych wzięto pod uwagę wartości leukocytów (ang. *white blood cells* – WBC), granulocytów obojętnochłonnych (NEUT), erytrocytów (ang. *red blood cells* – RBC), hemoglobiny (HGB), hematokrytu (HCT) oraz trombocytów (ang. *platelets* – PLT). Pomiaru wymienionych parametrów dokonano w 1. oraz 5. tygodniu leczenia.

Wyniki

Wśród badanych kobiet stwierdzono po 9 przypadków rumienia w obu grupach (I stopień w skali EORTC/RTOG), nie zaobserwowano jednak wyższych stopni powikłań ze strony skóry. Poza tym w grupie objętej skojarzoną radiochemioterapią odnotowano 2 przypadki ostrych odczynów ze strony pęcherza moczowego, po 1 w I oraz II stopniu skali EORTC/RTOG oraz pojedynczy przypadek w III stopniu tej skali wśród kobiet objętych samodzielną radioterapią. W obrębie jelit w grupie objętej terapią skojarzoną wystąpiło 5 przypadków odczynu w I stopniu oraz 7 w stopniu II skali EORTC/RTOG. Wśród kobiet objętych samodzielną radioterapią wystąpiły po 3 przypadki odczynów w stopniu I i II.

Późne odczyny w obrębie pęcherza moczowego wystąpiły u 4 pacjentek objętych terapią skojarzoną (1 w II stopniu oraz 3 w IV stopniu), zaś wśród kobiet leczonych z wykorzystaniem samodzielnej radioterapii zaobserwowano 4 przypadki (po 2 w stopniu II i IV). W obrębie jelit zaobserwowano 8 przypadków odczynów, odpowiednio: 2 w stopniu I, 3 w stopniu II, 1 w stopniu III oraz 2 w stopniu IV w grupie objętej terapią skojarzoną, a także 5 przypadków wśród kobiet objętych samodzielną radioterapią (3 w II stopniu oraz pojedyncze przypadki w stopniu I oraz IV).

Liczebność grup była zbyt niska, aby zaobserwowane ostre i późne odczyny ze strony skóry, pęcherza moczowego oraz jelit wykazały istotną statystycznie zależność.

W czasie trwania leczenia odnotowano zmniejszenie wartości analizowanych parametrów krwi, jednak jedynie w grupie leczonej z wykorzystaniem radiochemioterapii i w przypadku HCT, WBC, NEUT oraz PLT uzyskane wyniki są istotne statystycznie, a rozkład zmiennych pozwolił na wykorzystanie testu t-Studenta.

Średnia wartość hematokrytu uległa obniżeniu z 37,8% do 33,7% wśród pacjentek, u których zastosowano skojarzoną radiochemioterapię. Jeszcze większą zmianę odnotowano w grupie objętej samodzielną radioterapią (z 39,0% do 31,7%). W grupie objętej skojarzoną

radiochemioterapią odnotowano większy niż w grupie leczonej z wykorzystaniem samodzielnej radioterapii spadek liczby leukocytów i neutrofilów. U pacjentek z wdrożoną radiochemioterapią średnia liczba leukocytów zmniejszyła się z 6,66 tys./ μ l do 4,48 tys./ μ l, zaś w grupie objętej samodzielną radioterapią zaobserwowano spadek liczby leukocytów z 7,94 tys./ μ l do 5,55 tys./ μ l. Uśrednione wartości neutrofilów w porównywanych grupach zmniejszyły się odpowiednio z 4,60 tys./ μ l do 2,53 tys./ μ l wśród kobiet objętych terapią skojarzoną oraz z 5,67 tys./ μ l do 2,87 tys./ μ l w grupie leczonej z zastosowaniem samodzielnej radioterapii.

W badanej grupie zaobserwowano także spadek liczby trombocytów. W grupie objętej terapią skojarzoną ich średnia liczebność uległa zmniejszeniu z 337 tys./ μ l do 212 tys./ μ l wobec spadku z 332 tys./ μ l do 246 tys./ μ l wśród pacjentek objętych samodzielną radioterapią. Zmiany pozostałych parametrów morfologicznych krwi (RBC oraz HGB) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w badanych grupach. Poziom istotności statystycznych badanych parametrów morfologicznych krwi przedstawiono w tabeli 3.

Dyskusja

Radioterapia jest powszechnie stosowaną metodą leczenia wielu nowotworów, między innymi raka szyjki macicy. Ta forma terapii może jednak powodować występowanie efektów ubocznych w obszarze objętym napromieniowaniem. Promieniowanie jonizujące, podobnie jak leki cytostatyczne, wykazuje także toksyczność hematologiczną.

Celem pracy była ocena występowania odczynów popromiennych oraz toksyczności hematologicznej u kobiet z rozpoznaniem raka szyjki macicy, leczonych z wykorzystaniem radioterapii jako samodzielnej metody oraz wspomaganiej lekami cytostatycznymi.

Wykorzystując promieniowanie jonizujące w leczeniu chorób nowotworowych, zawsze należy liczyć się – ze względu na specyfikę tego promieniowania – z pewnym ryzykiem wystąpienia efektów ubocznych ze strony tkanek i narządów otaczających guz. Wśród badanych kobiet leczonych z powodu raka szyjki macicy zaobserwowano przypadki wczesnych i późnych odczynów popromiennych w obrębie skóry, pęcherza moczowego oraz jelit, zaś odczyny o wyższym stopniu wystąpiły częściej, niż wskazuje większość danych w literaturze. Uzyskane wyniki nie wykazują jednak istotnych różnic między badanymi podgrupami.

W badanej grupie w czasie trwania radioterapii wczesne powikłania ze strony skóry wystąpiły u blisko połowy pacjentek w obu podgrupach. Uzyskane w tej pracy wyniki

wskazują na wyższą niż prezentowana w większości prac poruszających temat odczynników popromiennych [22] toksyczność względem skóry.

Wśród chorych, u których zastosowano radioterapię skojarzoną z leczeniem cytostatycznym, nie zaobserwowano istotnie statystycznie większego odsetka występowania odczynów zarówno wczesnych, jak i późnych. Wyniki publikowane w literaturze są zwykle sprzeczne z uzyskanymi w niniejszej pracy, sugerując synergiczne działanie leków cytostatycznych względem promieniowania jonizującego. Szczególnie odsetek powikłań III i IV stopnia jest zwykle wyższy, co wskazuje na wyższą toksyczność terapii skojarzonej. Ze względu na niewielką liczebność porównywanych podgrup odnośnie uzyskanych tutaj wyników do całej populacji chorych może być jednak błędne [23].

Niezależnie od tego uzyskane wyniki wskazujące na toksyczność hematologiczną są zgodne z oczekiwaniami, że połączenie dwóch czynników toksycznych wpływa na zwiększenie odsetka powikłań [24].

Na częstość występowania powikłań wśród chorych leczonych z wykorzystaniem radiochemioterapii wpływ może mieć także wiek pacjentek. Mediana wieku kobiet objętych samodzielną radioterapią wyniosła 51 lat, zaś w grupie chorych leczonych z zastosowaniem metody skojarzonej – 59 lat. Z badań w zakresie zależności występowania odczynów popromiennych od wieku pacjentek wynika, że wiek chorego może modulować częstotliwość wystąpienia odczynu popromiennego. Co ciekawe, współ-

istniejące złożone schorzenia o podłożu genetycznym (zespół Badera-Sedgwicka, zespół Nijmegen) także mogą wpływać na szybszą bądź późniejszą odpowiedź tkanek na działanie promieniowania jonizującego.

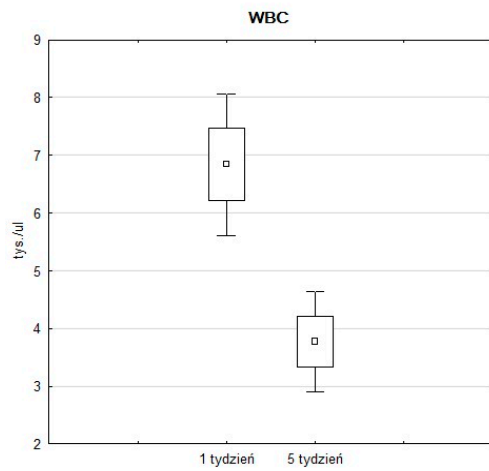
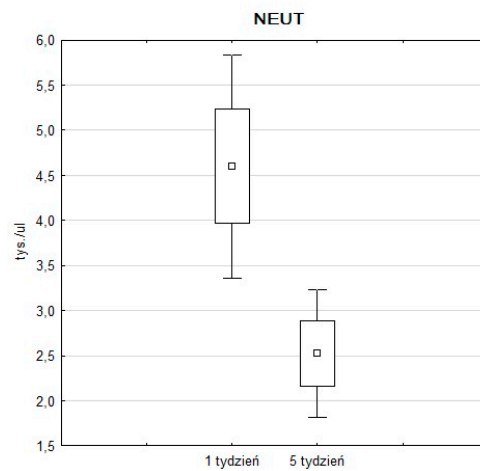
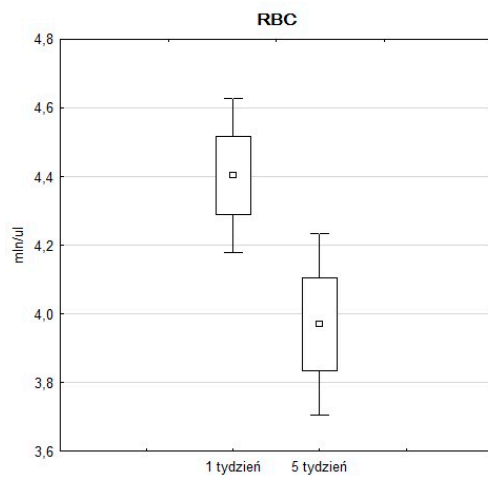
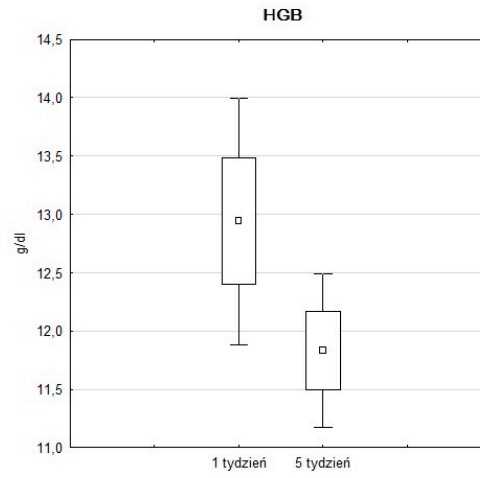
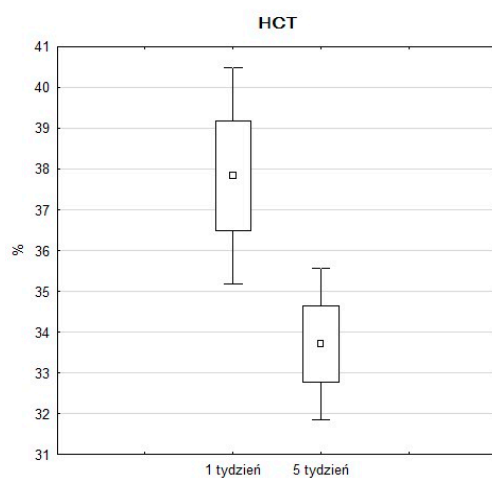
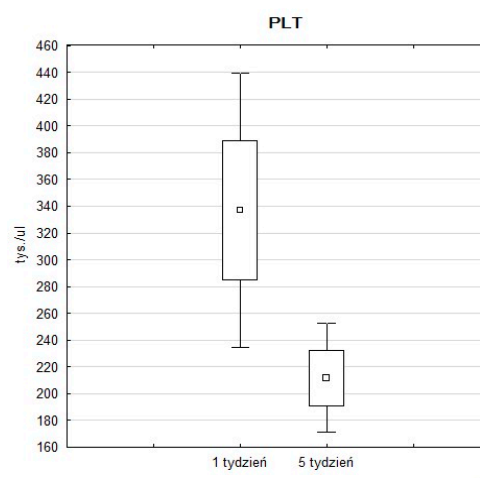
Analiza morfologiczna krwi w grupie chorych leczonych z wykorzystaniem samodzielnej radioterapii oraz w grupie, u której zastosowano skojarzoną radiochemioterapię, wykazała istotne różnice w toksyczności hematologicznej prowadzonej terapii. Bardziej toksycznym schematem leczenia jest metoda skojarzona.

Podsumowując uzyskane wyniki, należy stwierdzić, iż radioterapia jest metodą leczenia, po zastosowaniu której można spodziewać się niepożądanych skutków w postaci zmian parametrów morfologicznych krwi. Niezależnie od wyników uzyskanych w niniejszej pracy należy także liczyć się z ryzykiem wystąpienia odczynów popromiennych ze strony skóry i narządów wewnętrznych objętych promieniowaniem. Ze względu na skuteczność tej metody nie należy jednak unikać tego typu leczenia, szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że każda metoda jest w pewnym stopniu związana z ryzykiem wystąpienia skutków ubocznych [25].

Modyfikacją leczenia wykorzystującego promieniowanie jonizujące jest stosowana w ostatnich latach radioterapia z modulacją intensywności wiązki (ang. *intensity modulated radiation therapy* – IMRT), która zwiększa ochronę tkanek otaczających guz przez zmniejszenie dawki emitowanego promieniowania poza objętością tarczową [26].

Tabela 1. Wczesne odczyny popromienne dla skóry, pęcherza moczowego oraz jelit w skali EORTC/RTOG

Stopień	Skóra	Pęcherz moczowy	Jelita
0	brak	brak	brak
I	blady rumień, utrata włosów, zmniejszenie potliwości, suche łuszczenie	dwukrotny wzrost częstości mikcji, nokturia, parcia naglące/dyzuria	wzrost częstości wypróżnień, dyskomfort odbytnicy
II	wyraźny rumień, płatowe łuszczenie, umiarkowany obrzęk	częstość mikcji, nokturia poniżej 1/godzinę, parcia naglące, dyzuria, kurcz wymagający podania leków przeciwbólowych	biegunka wymagająca podania leków parasympatykolytycznych, bóle brzucha i odbytnicy wymagające podania leków, odpływ śluzu
III	znaczny obrzęk, łuszczenie	częstość mikcji, nokturia powyżej 1/godzinę, dyzuria, ból i kurcze wymagające regularnego podawania leków, hematuria	biegunka wymagająca żywienia pozajelitowego, znaczne krwawienie/wydzielina wymagające zastosowania podpasek, wzdęcia
IV	martwica, owrzodzenie, krwotoki	hematuria wymagająca transfuzji, ostry skurcz, owrzodzenie, martwica	ostre/podostre zwężenie światła, przetoka, perforacja, krwawienie wymagające transfuzji, ból brzucha, parcie wymagające dekompresji bądź stomii
V – śmierć			

A.**B.****C.****D.****E.****F.**

□ Średnia
 ▭ Średnia ± Błąd std
 ┆ Średnia ± 1,96 * Błąd std

Rycina 1. Wykresy ramka-wąsy prezentujące wyniki badań wskaźników morfologicznych krwi pacjentek leczonych radiochemioterapią z uzupełniającą brachyterapią: A – krwinki białe, leukocyty; B – granulocyty obojętnochłonne, neutrofile; C – krwinki czerwone, erytrocyty; D – hemoglobina; E – hematokryt; F – płytki krwi, trombocyty

Wnioski

1. Leczenie chorych z powodu raka szyjki macicy z zastosowaniem promieniowania jonizującego wykazuje toksyczność hematologiczną i wiąże się z pewnym ryzykiem wystąpienia odczynów popromiennych ze strony skóry i narządów wewnętrznych.
2. Toksyczność hematologiczna jest większa w przypadku skojarzonej radiochemioterapii.
3. Występowanie działań niepożądanych oraz ich stopień mogą być zależne od wielu czynników, między innymi stopnia zaawansowania nowotworu oraz wieku pacjentek.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów, Zakład Epidemiologii; 2015.
2. Jhingran A, Eifel PJ, Wharton T, Tortolero-Luna G. Histologic classification of epithelial tumors. W: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, Frei E (red.). Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Hamilton: BC Decker; 2003.
3. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518–527.
4. Shafti-Keramat S, Handisurya A, Kriehuber E et al. Different Heparan Sulfate Proteoglycans Serve as Cellular Receptors for Human Papillomaviruses. *J Virology.* 2003;77 (24):13125–13135.
5. Wang HY, Chen Z, Wang ZH et al. Prognostic Significance of $\alpha 5\beta 1$ -integrin Expression in Cervical Cancer. *Asian Pac J Cancer P.* 2013;14:3891–3895.
6. Danaei G, Hoorn SV, Lopez AD et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet.* 2005;366:1784–1793.
7. Tuchowska P, Worach-Kardas H, Marcinkowski JT. Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka

Tabela 2. Późne odczyny popromienne dla skóry, pęcherza moczowego oraz jelit w skali EORTC/RTOG

Stopień	Skóra	Pęcherz moczowy	Jelita
0	brak	brak	brak
I	rumień, lekka atrofia, częściowa utrata włosów	lekka atrofia nabłonka, mikroskopowy krwiomocz	łagodna biegunka, łagodne kurcze, wydzielina/krwawienie z odbytnicy
II	epitelioza wysepkowa, umiarkowana teleangiektazja, całkowita utrata włosów	umiarkowany wzrost częstości mikcji, uogólniona teleangiektazja, przerywany krwiomocz	umiarkowana biegunka, kolka, śluz bądź przerywane krwawienie z odbytnicy
III	epitelioza rozlana, znaczna teleangiektazja	znaczny wzrost częstości mikcji/dyzuria, spadek pojemności, znaczna teleangiektazja, krwiomocz	zwężenie światła, krwawienie
IV	owrzodzenie	martwica, skurcz, zapalenie krwotoczne	martwica, przetoka, perforacja
V – śmierć			

Tabela 3. Poziom istotności statystycznej (p) uzyskany dla każdego z analizowanych parametrów

Parametr	Poziom istotności statystycznej (p)
WBC	0,000717
NEUT	0,001010
RBC	0,053464
HGB	0,072996
HCT	0,023907
PLT	0,006789

- i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych. *Probl Hig Epidemiol.* 2013;94(2):166–171.
8. Gierisch JM, Coeytaux RR, Peragallo Urrutia R et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers.* 2013;22(11):1931–1943.
 9. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003;361:1159–1167.
 10. Gifkins D, Olson SH, Demissie K et al. Total and individual antioxidant intake and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer Causes Control.* 2012;23(6):887–895.
 11. Alibek K, Karatayeva N, Bekniyazov I. The role of infectious agents in urogenital cancers. *Infect Agents Cancer.* 2012;7:35.
 12. Białas P, Jankowska A. Biochemiczne markery nowotworowe raka piersi i jajnika. *Pol Prz Nauk Zdr.* 2015;44(3):115–121.
 13. Karczmarek-Borowska B, Grądalska-Lampart M. Zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy z uwzględnieniem skriningu w województwie podkarpackim w latach 1999–2010. *Ginekol Pol.* 2013;84:930–937.
 14. Broutet N, O'Neal Eckert L, Ullrich A, Bloem P. *Comprehensive Cervical Cancer Control. 2nd edition. A Guide to Essential Practice.* Geneva: World Health Organisation; 2014.
 15. Lee LJ, Das JJ, Higgins SA et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part III: Low-dose-rate and Pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012;11: 53–57.
 16. Banerjee R, Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *Int J Womens Health.* 2014; 6:555–564.
 17. Lee SJ, Yang A, Wu TC et al. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(5):e51.
 18. Swatler J, Kozłowska E. Immunoterapie nowotworów działające na punkty kontrolne układu odpornościowego. *Post Hig Med Dosw.* 2016;70:25–42.
 19. Żółciak-Siwińska A, Jońska-Gmyrek J, Socha J. Recurrent cervical cancer – therapeutic options. *Ginekol Pol.* 2012;83(7): 527–531.
 20. Kirwan JM, Symonds P, Green JA et al. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2003;68:217–226.
 21. Hendry JH, Jeremić B, Zubizarreta EH. Normal tissue complications after radiation therapy. *Rev Panam Salud Publica.* 2006;20(2–3):151–160.
 22. Maduro JH, Pras E, Willemse PHB et al. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev.* 2003;29:471–488.
 23. Wareńczak-Florczak Ż, Roszak A, Bajon T. Ocena odczynów popromiennych wczesnych i późnych u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy poddanych radioterapii. *Współczesna Onkol.* 2009;13:330–333.
 24. Kirwan JM, Symonds P, Green JA et al. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2003;68:217–226.
 25. Ziółkowska E, Biedka M, Windorbska W. Odczyn popromienny u chorych na raka regionu głowy i szyi: mechanizmy i konsekwencje. *Otarynolaryngologia.* 2011;10(4):147–153.
 26. Jensen LG, Hasselle MD, Rose BS et al. Outcomes for patients with cervical cancer treated with extended-field intensitymodulated radiation therapy and concurrent cisplatin. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(1):119–125.

Zaakceptowano do edycji: 2017-05-15
Zaakceptowano do publikacji: 2017-05-29

Adres do korespondencji:

Piotr Białas
Katedra i Zakład Biologii Komórki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 5D, 60-806 Poznań
tel.: +48 61 854 71 70
fax: +48 61 854 71 69
e-mail: pbiałas@ump.edu.pl