

ATOKŪS REZULTATAI GIMDOS KAKLELIO VĖŽIO PACIENTĖMS PO SUDERINTOS SPINDULINĖS TERAPIJOS

Konstantinas Povilas Valuckas, Vitalija Samerdokienė, Ernestas Janulionis,
Vydmantas Atkočius

Vilniaus universiteto Onkologijos institutas

Raktažodžiai: antrieji pirminiai piktybiniai navikai, gimdos kaklelio vėžys, suderinta spindulinė terapija.

Santrauka

Jonizuojančioji spinduliuotė, naudojama piktybiniams navikams gydyti, laikui bėgant gali sukelti antruosius pirminius piktybinius navikus (APPN). Tyrimo metu buvo vertinamas APPN paplitimas tarp 662 spinduline terapija (ST) gydytų 1989–1999 metų laikotarpiu IIB ir IIIB stadijos gimdos kaklelio vėžio pacientų. Viena grupė pacientų gavo ST ^{60}Co distancinę gamaterapiją, ir didelės dozės galios (DDG) ^{60}Co brachiterapiją (287 pacientės), o kita (375 pacientės) – ^{60}Co distancinę gamaterapiją ir DDG ^{252}Cf neutronų brachiterapiją.

Yra pakankamai daug medžiagos apie po gama ST taikymo nustatytą APPN dažnį, lokalizacijas, apšvitos dozės įtaką jų dažniui. Apie APPN po ^{252}Cf neutronų brachiterapijos apšvitos, gydant gimdos kaklelio vėžį, literatūros nerasta. Mūsų tyrimas ilgą laiką stebint 662 pacientės, gavusias arba DDG ^{60}Co arba ^{252}Cf brachiterapiją, parodė, kad APPN buvo stebėti 43 atvejais ir tai sudarė 6,5 proc. visų pacientų, iš jų 25 atvejai (6,7 proc.) – ^{252}Cf brachiterapijos grupėje, o ^{60}Co brachiterapijos grupėje 18 atvejų (6,3 proc.). Šie rezultatai rodo, kad ^{60}Co gama ir ^{252}Cf neutronų brachiterapijos metu gautos apšvitos vienodai veikė APPN iniciaciją.

Įvertinus literatūros ir atlikto APPN tyrimo duomenis, nekyla abejonių, kad APPN dažnio, jų lokalizacijų bei gretimų organų apšvitos dozės įtakos APPN išsivystymui detalus ištyrimas gali būti aktualia tolimesnių tyrimų tema.

Įvadas

Gimdos kaklelio vėžys – viena iš labiausiai paplitusių pasaulyje moterų vėžio lokalizacijų [1]. Didėjantis sergamumas antraisiais pirminiais piktybiniais navikais (APPN)

tarp onkologinių pacientų, gydytų ST nuo pirminių piktybinių navikų (PPN), kelia medicinos personalui vis didesnę susirūpinimą [2-7]. Neabejotina, kad šį reiškinį veikia ženklius ilgalaikis išgyvenamumas, pasiektas po PPN gydymo, kaip medicinos progreso, taikant naujas gydymo technologijas, padarinius. Pacientų su trumpesniu (<10 metų) išgyvenamumu grupėje AAPN yra palyginti retas reiškinys; tarp per 15 metų išgyvenusių grupėje APPN dažnis ženkliai padidėja. Didelis dėmesys šiuo metu skiriamas radiogeninės kilmės APPN, jų paplitimo, sergamumo ir mirtingumo tyrimams, etiopatogenezės klausimams, nes per pastaruosius metus visiškai pasikeitė ST technologijos.

Norvegų, suomių, švedų, danų ir JAV jungtinio tyrimo duomenimis [8], didžiausią APPN riziką turi tie dubens srities organai, kurie yra greta gimdos kaklelio ir gauna didesnes spinduliuotės dozes (>30 Gy): pvz., gimdos kūnas, makštis, tiesioji žarna, šlapimo pūslė ir kiaušidės. Toks APPN modelis po ST taikymo PPN gydymui duoda mokslui svarbios informacijos apie spindulinės kilmės vėžį. Kadangi didelis pacientų, ST gydytų nuo gimdos kaklelio vėžio, skaičius ilgai išgyvena po joms taikyto PPN gydymo, tai šis modelis puikiai tinka vėlyvųjų stochastinių efektų, tarp jų ir APPN, savalaikiam išaiškinimui laiku ir detalesnėms APPN studijoms.

Darbo tikslas – iširti po 25 metų stebėjimo APPN paplitimą ST gydytoms gimdos kaklelio vėžio pacientėms.

Tyrimo metodika

Kohorta sudaryta iš moterų, kurioms buvo diagnozuotas pirminis gimdos kaklelio vėžys (ICD₁₀: C53) ir kurios išgyveno mažiausiai 2 mėnesius po pirminio gimdos kaklelio vėžio diagnozės ir buvo registruotos VUOI Hospitaliniame registre. Visi vėžio atvejai buvo su koduoti Tarptautinės ligų klasifikacijos, 10 versijos (TLK-10) kodais. APPN identifikacijai taikyti šie įtraukimo į tyrimą kriterijai: 2 metai po pirminio gimdos kaklelio vėžio diagnozės, histologinis antrąjo pirminio piktybinio naviko diagnozės patvirtinimas ir pacientės, gavusios ST pirminio IIB ir IIIB stadijų gimdos

kaklelio vėžiui gydyti. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai: pacientės, kurioms buvo diagnozuoti APPN, nepaėjęs 2 metams po pirminio gimdos kaklelio vėžio diagnozės. Pacientėms pirminiam gimdos kaklelio vėžiui gydyti buvo taikyta išorinė gamaterapija, naudojant ^{60}Co spinduliuotės šaltinį ir ertminę/brachiterapija, naudojant spinduliuotės šaltinius ^{252}Cf arba ^{60}Co .

1 lentelė. Vidutinė apšvitinto organo dozė spinduline terapija (ST) gydytoms gimdos kaklelio vėžio pacientėms ir antrųjų pirminių piktybinių navikų (APPN) skaičius per 25 pacienčių stebėjimo metus

Apšvitintos organizmo anatomicinės sritys	Vidutinė dozė, Gy	APPN skaičius
<i>I. Stipriai apšvitintos sritys (>3 Gy)</i>		
Plonasis žarnynas	10-20	1
Storasis žarnynas	24	2
Tiesioji žarna	30-60	3
Gimdos kūnas	165	3
Kiaušidės	32	4
Makštis	66	0
Šlapimo pūslė	30-60	3
Kaulai	22	0
Jungiamieji audiniai	7	1
Varputė	66	2
	Iš viso	19 (44,2 %)
<i>II. Vidutiniškai apšvitintos sritys (1-3 Gy)</i>		
Kepenys	2	0
Skrandis	2	3
Kasa	2	1
Inkstai	2	0
Tulžies pūslė	2	1
	Iš viso	5 (11,6 %)
<i>III. Silpnai apšvitintos sritys (<1 Gy)</i>		
Stemplė	0,3	0
Plaučiai	0,3	8
Krūtis	0,3	3
Skyd liaukė	0,1	1
Oda	0,1	2
	Iš viso	14 (32,6 %)
<i>IV. Hematologinės sritys</i>		
Leukozė	7	1
Hodžkino liga	7	1
Ne-Hodžkino liga	7	1
Daugybė mieloma	7	0
Mažakraujystė	7	2
	Iš viso	5 (11,6 %)

Rezultatai ir jų aptarimas

Tyrimo metu buvo nustatyta, kad tarp Lietuvos gimdos kaklelio vėžio pacienčių, gydytų ST, per 25 šių pacienčių stebėjimo metus buvo diagnozuoti 43 (6,5 %) APPN. Jų pasiskirstymas pagal apšvitinimo lygius: stipriai (N=19), vidutiniškai (N=5), silpnai apšvitintas (N=14) organizmo sritis ir hematologines (N=5) terpes bei pirminio piktybinio naviko gydymo metu gautas vidutinės organo dozes pateiktas 1 lentelėje.

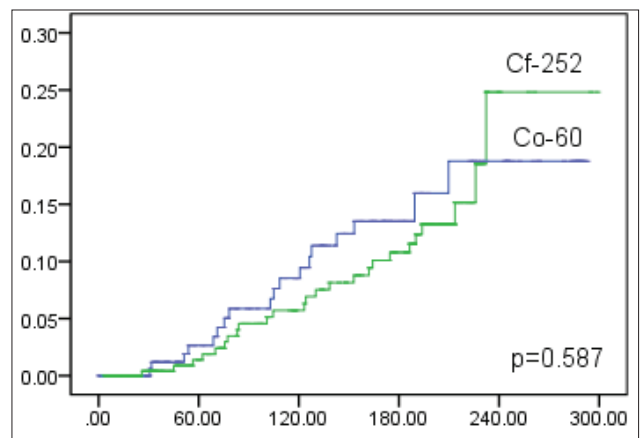
Analizuojant APPN paplitimą, atsižvelgiant į IIB ir IIIB stadijos pacienčių gautą ST būdą, nustatyta, kad toms gimdos kaklelio vėžio pacientėms (N=375), kurioms buvo taikyta ertminė ST ^{252}Cf , per 25 metų laikotarpį išsivystė 25 APPN. 10 iš jų buvo diagnozuota stipriai apšvitintose, 4 – vidutiniškai apšvitintose, 8 – silpnai apšvitintose ir 3 APPN - hematologinėse srityse.

Toms gimdos kaklelio vėžio pacientėms (N=287), kurioms buvo taikyta ertminė ^{60}Co brachiterapija, išsivystė 18 APPN. 9 iš jų buvo diagnozuoti stipriai apšvitintose, 1 – vidutiniškai apšvitintose, 6 – silpnai apšvitintose srityse ir 2 - hematologinėse organizmo srityse.

Kumuliacinės APPN kreivės abiejų grupių pacientėms, pateiktos 1 paveiksle, neparodė jokio statistiškai reikšmingo skirtumo APPN atsiradimo dažniui po 5, 10, 15, 20 ir 25 metų stebėjimo nuo pirminės gimdos kaklelio vėžio diagnozės datos.

Palyginus šiame tyrime gautus APPN dažnio (2 lentelė) bei APPN paplitimą, priklausomai nuo apšvitimo laipsnio (3 lentelė) rezultatus su literatūros duomenimis, matyti, kad jie abiem atvejais pakliūva į vidurinę kitų autorių užfiksuotų rezultatų dalį.

Ypač įdomu, kad mažiausias APPN dažnis visuose apžvelgtuose tyrimuose buvo stebimas vidutinės apšvitimo



1 pav. Kumuliacinis antrųjų pirminių piktybinių navikų išsivystymo dažnis

2 lentelė. Antrųjų pirminių piktybinių navikų (APPN) paplitimas (%) tarp įvairių gydymo būdą gavusių gimdos kaklelio vėžio pacienčių

ST-spindulinė terapija; EBRT-distancinė gamaterapija; ICBT - brachiterapija;

⁶⁰Co - kobalto šaltiniu; ²⁵²Cf - kalifornio šaltiniu; Chir - chirurginis; Chem - chemoterapija.

***⁶⁰Co EBRT +⁶⁰Co ICBT; **⁶⁰Co EBRT +²⁵²CfICBT.*

Eilės Nr.	Literatūros šaltinis	Metodika	Vėžio stadija	Pacientės	Laiko tarpis	APPN	%
1.	Ota T. et al. 2007; 9.	ST (EBRT+ ICBT)	I, II, III, IV	1600	≥30 (nuo 1971)	13	0,81
2.	Arnold M. et al. 2014; 10.	ST	I, II, III, IV	13557	1989-2008	676	4,99
3.	Chaturvedi AK. et al. 2007; 11.	ST	invazinis vėžys	52613	1980-2008	6796	12,92
4.	Ohno T. et al. 2007; 12.	ST	I, II, III, IV	2167	1961-1986	210	9,69
5.	Kleinerman RA. et al. 1995; 8.	ST	I, II, III, IV	49828	1935-1990	4820	9,67
6.	Valuckas KP. et al. 2014; (I).	ST*	IIB, IIIB	287	1989-2014	18	6,50
7.	Valuckas KP. et al. 2014; (II).	ST**	IIB, IIIB	375	1989-2014	25	6,30
8.	Chen C-Y. et al. 2012; 13.	ST+Chemo	invazinis vėžys	52972	1979-2008	3061	5,78
9.	Kalialia I. et al. 2005; 14;	ST+Chemo	invazinis vėžys	7564	1974-2003	448	5,92
10.	Brener H. et al. 1993; 15;	Chir+ST+ Chem	I, II, III, IV	2922	1968-1987	98	3,35
11.	Dong C. et al. 2001; 16.	Chir+ST+ Chem	I, II, III, IV	633964	1958-1996	27502	4,34

3 lentelė. Antrųjų pirminių piktybinių navikų (APPN) paplitimas (%), atsižvelgiant į organų apšvitos laipsnį

Eilės Nr.	Literatūros šaltinis	Organų apšvita			
		Didelė	Vidutinė	Maža	Kraujodaros organai
1.	Arnold M. et al. 2014; 10.	9,62	ND	46,75	ND
2.	Chaturvedi AK. et al. 2007; 11.	38,15	13,20	32,40	4,58
3.	Kleinerman RA. et al. 1995; 8.	38,01	12,28	30,87	4,96
4.	Valuckas KP. et al. 2014; (I).	50,00	5,56	33,33	11,11
5.	Valuckas KP. et al. 2014; (II).	40,00	16,00	32,00	12,00
6.	Chen C-Y. et al. 2012; 13.	31,95	22,87	32,73	5,98
7.	Kalialia I. et al. 2005; 14.	28,57	ND	42,19	ND

anatomines srityse (5,6-22,9 % atvejų), o didelės ir mažos apšvitos srityse buvo didžiausias APPN dažnis, 9,6-50,0 % bei 30,9-46,8 %, atitinkamai.

Lyginant ⁶⁰Co gama ir ²⁵²Cf neutronų brachiterapiją gavusių pacienčių grupes stebima panašios tendencijos abiejų grupių APPN dažniuose: vidutinės dozės apšvitos srityse stebėta mažiausiai APPN (5,56 % ir 16 %), o didelės ir mažos apšvitos grupėse daugiausia (50,00 % bei 40,00 % ir

33,33 % bei 32,00 % atvejų, atitinkamai). Tokie rezultatai leidžia teigti, kad kancerogeninis ⁶⁰Co gama bei ²⁵²Cf neutronų apšvitos poveikis buvo identiškas, tačiau įrodymams pagrįsti būtini tolimesni, žymiai didesnės imties tyrimai.

Išvados

1. Per 25 metų stebėjimo laikotarpį tarp 662 gimdos kaklelio IIB ir IIIB stadijos pacienčių, gydytų suderinta ST,

stebėta 43 APPN atvejai (6,5 %).

2. APPN dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp pacienčių, gavusių ^{60}Co gama brachiterapiją, lyginant su gavusiomis ^{252}Cf neutronų brachiterapiją bei buvo panašus į kitų šalių tyrėjų gautą dažnį.

3. Didžiausi APPN dažniai stebėti tarp didelės ir mažos apšvitos dozės anatominių sričių. Vidutinę apšvitos dozę gavusiose srityse APPN buvo stebėti rečiausiai.

Padėka

Projektą rėmė Lietuvos mokslo taryba. Sutarties Nr. (MIP-036/2013).

Literatūra

- GLOBOCAN 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Ancukiewicz M, Hall E, Goitein M, Wong W, Paganetti H. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res.* 2007; 167(1):12–42.
- Dorr W, Herrman T. Cancer induction by radiotherapy: dose dependence and spatial relationship to irradiated volume. *J Radiol Prot.* 2002; 22:A117–21.
- Trott KR. Second cancers after radiotherapy. In: Vand der Kogel Jr. *Basic clinical radiobiology.* London: Hodder publ. 2008.
- Tubiana M. *Radiobiologie.* Herman/Medicine: Paris. 2008.
- Loeffler J, Niermirk A, Chapman P. Second tumor after radio-surgery: tip of the iceberg or a bump in the road? *Neurosurgery.* 2003; 52:1436–42.
- Hall EJ, Giaccia A. *Radiobiology for the radiologist.* Lippincott, Williams and Wilkins. 2006.
- Kleinerman RA, Boice JD, Jr Storm HH, Sparen P, Andersen A, Pukkala E, Lynch CF, Hankey BF, Flannery JT. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. *Cancer.* 1995; 76(3):442–52.
- Ota T, Takeshima N, Tabata T, Hasumi K, Takizawa K. Treatment of squamous cell carcinoma of the uterine cervix with radiation therapy alone: long-term survival, late complications, and incidence of second cancers. *Br J Cancer.* 2007; 97(8):1058–62.
- Arnold M, Liu L, Kenter GG, Creutzberg CL, Coeberg JW, Soerjomataram I. Radiotherapy and oncology. 2014. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.04.011>.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Kaijser M, Anderson M, Fossa SD, Joensuu H, Boice JD, Kleinerman RA, Travis LB. Second cancers among 104760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *JNCI.* 2007; 99(21):1634–42.
- Ohno T, Kato S, Sato S, Fukuhisa K, Nakano T, Tsuji H, Arai T. Long-term survival and risk of second cancers after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69(3):740–5.
- Chen C-Y, Lai C-H, Lee K-D, Huang S-H, Dai Y-M, Chen M-C. Risk of second primary malignancies in women with cervical cancer: a population-based study in Taiwan over a 30-year period. *Gynecologic oncology.* 2012; 127:625–30.
- Kalialia I, Antila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ.* 2005; 331(19):1183–5.
- Brener H, Siegle S, Stegmaier C, Ziegler H. Second primary malignancies following gynecological tumours in Saarland, Germany, 1968-1987. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1993; 119(3):179–83.
- Dong Ch, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. *Int J Cancer.* 2001; 93:155–61.

LONG TERM RESULTS IN CERVICAL CANCER PATIENTS TREATED WITH RADIOTHERAPY

K. P. Valuckas, V. Samerdokienė, E. Janulionis, V. Atkočius

Key words: second primary neoplasms, cervical cancer.

Summary

Ionizing radiation, used to treat cancer, may cause SPNs over time. During this research, SPN prevalence was evaluated among 662 patients, diagnosed with IIB and IIIB stage of cancer cervix uteri. These patients were treated by radiotherapy during the 1989-1999 year period. Treatment for the first group of patients (N=287) consisted of ^{60}Co gammatherapy and HDR ^{60}Co brachytherapy, while the second group of patients (N=375) was treated by ^{60}Co gammatherapy and HDR ^{252}Cf neutron brachytherapy.

A significant amount of data is available on after gammatherapy SPN frequency and localizations. On the other hand, there is a lack of research on treating cancer of cervix uteri by ^{252}Cf neutron brachytherapy. Over a 25 year-period, 43 SPN cases were observed in total, which amounts to 6.5% of all observed patients. Out of these, 25 cases (6.7%) were observed in the ^{252}Cf brachytherapy group, while 18 cases (6.3%) – in the ^{60}Co brachytherapy group. Results show that exposures received during ^{60}Co gamma and ^{252}Cf neutron brachytherapy had equivalent effects on SPN development.

After a review of related literature and the results of our research, it is certain, that a detailed investigation of SPN frequency, localization and dose of exposure to adjacent organs is a suitable topic for further research.

Correspondence to: Vitalija.samerdokiene@gmail.com

Gauta 2014-06-27