

AUTOREFERAT

1. IMIĘ I NAZWISKO: **Agnieszka Alicja Żółciak-Siwińska**

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU PRACY DOKTORSKIEJ.

1995 Akademia Medyczna w Warszawie, II Wydział Lekarski

1999 I stopień specjalizacji z radioterapii onkologicznej

2004 II stopień specjalizacji z radioterapii onkologicznej

2007 Obrona pracy doktorskiej pt. „Ocena preferencji chorych na raka odbytnicy przy wyborze typu operacji – amputacji sposobem brzuszno–krzyżowym lub resekcji przedniej” Promotor pracy: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bujko

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

1996-2006: Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie - asystent i starszy asystent w Zakładzie Teleradioterapii

Od 2007: adiunkt w Zakładzie Brachyterapii

Od 2010: zastępca Kierownika Zakładu Brachyterapii

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA* WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST.2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ.U.2016r. poz. 882 ze zm. W Dz. U. z 2016r. poz. 1311.):

a) TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Wartość Brachyterapii w leczeniu stanów przedrakowych pochwy, raka szyjki macicy i wznów w tym obszarze.

Cykl publikacji:

Sumaryczny współczynnik wpływu (impact factor) pism, w których opublikowano 3 prace składające się na osiągnięcie naukowe wynosi - **9.931**

Suma punktów KBN/MNiSzW – **105**

b) (AUTOR/AUTORZY, TYTUŁ/TYTUŁY PUBLIKACJI, ROK WYDANIA, NAZWA WYDAWNICTWA)

Zolciak-Siwinska A, Bijok M, Jonska- Gmyrek J, Kawczynska M, Kęпка L, Bujko K, Michalski W. HDR brachyterapy for the reirradiation of cervical and vaginal cancer: Analysis of efficacy and dosage delivered to organs at risk. Gynecol Oncol 2014;132: 93-97 (IF – **3.774**; KBN/MNiSW - 40) praca oryginalna. *Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, leczeniu części pacjentek i prowadzeniu obserwacji chorych po leczeniu, zebraniu materiału, współpracy z fizykami podczas analizy planów leczenia, interpretacji wyników, opracowaniu wyników we współpracy ze statystykiem, dokonaniu przeglądu piśmiennictwa, redakcji manuskryptu, udział procentowy oceniam na 70%.*

Zolciak-Siwinska A, Gruszczynska E, Jonska-Gmyrek J, Kulik A, Michalski W. Brachytherapy for vaginal intraepithelial neoplasia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;194:73-7 (IF - **1.662**; KBN/MNiSW - 25) praca oryginalna. *Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, leczeniu części pacjentek i obserwacji wszystkich chorych po leczeniu, zebraniu materiału, interpretacji wyników, opracowaniu wyników we współpracy ze statystykiem,*

dokonaniu przeglądu piśmiennictwa, redakcji manuskryptu, udział procentowy oceniam na 70%.

Zolciak-Siwinska A, Gruszczynska E, Bijok M, Jonska-Gmyrek J, Dabkowski M, Staniaszek J, Michalski W, Kowalczyk A, Milanowska K. Computed Tomography-planned High-Dose-Rate Brachytherapy for treating uterine cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2016;96:87-92 (IF - **4.495**; KBN/MNiSW - 40) praca oryginalna. *Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wprowadzeniu nowego protokołu leczenia raka szyjki macicy techniką brachyterapii HDR opartego o rekomendacje GEC-ESTRO do praktyki klinicznej Zakładu Brachyterapii w Warszawie, a następnie opracowaniu koncepcji pracy, leczeniu większości chorych techniką BT HDR, zebraniu materiału, dokonaniu analizy wyników, współpracy z fizykami podczas analizy planów leczenia, interpretacji wyników, opracowaniu wyników we współpracy ze statystykiem, dokonaniu przeglądu piśmiennictwa, redakcji manuskryptu, udział procentowy oceniam na 80%.*

c) OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WW. PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA.

WSTĘP

Tolerancja narządów i tkanek prawidłowych na napromienianie jest czynnikiem limitującym eskalację dawki przepisanej na objętość tarczową. Wybór dawki całkowitej jest kompromisem pomiędzy ryzykiem wyidukowania poważnych odczynów popromiennych, a szansą na wyleczenie. Wyznaczenie dawek granicznych dla takich narządów jak pęcherz moczowy, odbytnica, esica czy pochwa ma podstawowe znaczenie dla określenia wysokości dawki całkowitej w rejonie napromienianym dla nowotworów ginekologicznych.

Analizowano wyniki onkologiczne i toksyczność terapii w trzech grupach pacjentek leczonych metodą brachyterapii (BT) o wysokiej mocy dawki (high dose rate HDR) w Zakładzie Brachyterapii w Warszawie: 1) z dysplazją ścian pochwy (VAIN - vaginal intraepithelial neoplasia), 2) z zaawansowanym miejscowo rakiem szyjki macicy oraz 3)

chore po przebytych powtórnie napromienianiu z rozpoznaniem raka szyjki macicy lub pochwy. Powyższe trzy jednostki chorobowe ilustrują rozwój naturalny raka szyjki macicy, od inicjacji nowotworowej (najczęściej poprzez infekcję wirusową), przez transformację nowotworową od dysplazji 1 przez 2 do 3 stopnia, przejście w raka przedinwazyjnego, a następnie inwazyjnego. U części pacjentek pomimo zastosowanego leczenia onkologicznego dochodzi do nawrotu choroby nowotworowej, stanu trudnego do wyleczenia z przyczyn, które omówione będą poniżej. Stosunek ryzyka powikłań do wyleczenia w każdej z tych 3 grup pacjentek, które stały się tematem badawczym omawianego cyklu prac, stanowi oddzielny i interesujący problem kliniczny. W tym kontekście, chore z dysplazją ścian pochwy poddawane BT są szczególnie interesującą i kontrowersyjną z punktu widzenia kwalifikacji do leczenia grupą chorych. Pacjentki z dysplazją szyjki macicy lub sromu są leczone chirurgicznie, a tylko nieliczne chore z CIN 3 (cervical intraepithelial neoplasia 3 grade) są leczone z zastosowaniem BT. Późne odczyny popromienne są zwykle niewielkie w tej grupie chorych. Przeciwnie do umiejscowienia w szyjce macicy, leczenie dysplazji dotyczącej śluzówek pochwy, ze względu na anatomie okolicy leczonej i funkcję, jaką pełni narząd, wiąże się z obniżeniem jakości życia chorej. Rokowanie w odniesieniu do przeżycia u chorych z dysplazją jest dobre. Dlatego podczas kwalifikacji do leczenia powyższych zmian, kluczową rolę powinna odgrywać znajomość ryzyka późnych odczynów popromiennych BT. Metoda leczenia powinna uwzględniać ochronę zdolności reprodukcyjnych (płodności) i seksualnych. Należy brać pod uwagę ryzyko wyidukowania wtórnych nowotworów, oraz powikłań późnych ze strony odbytnicy i pęcherza objawiających się krwawieniem, a także uszkodzenia pochwy w postaci zwężenia, skrócenia, plamienia, upławów, dyskomfortu lub bólu podczas współżycia. BT ogranicza zastosowanie w przyszłości radioterapii lub zabiegów chirurgicznych, które mogą się okazać wskazane podczas leczenia nawrotu dysplazji lub progresji w raka, co jest prawdopodobne w trakcie długiego okresu obserwacji po leczeniu.

W przypadku chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, podejście do powikłań BT jest odmienne. Pacjentki chore na raka szyjki macicy we wczesnym stopniu zaawansowania są operowane, a uzupełniające leczenie stosuje się w przypadku stwierdzenia w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym czynników

ryzyka nawrotu. Najwyższe dawki podaje się u chorych na nieoperacyjne raki szyjki macicy, ponieważ konieczne jest zniszczenie dużego guza, gdzie szanse na to zależą w dużym stopniu od zastosowanej dawki napromieniania. W tych przypadkach, zalecane jest podanie łącznej dawki na szyjkę macicy na poziomie minimum 80-90 Gy, co wymaga precyzyjnego, trójwymiarowego planowania zarówno teleradioterapii, jak BT i doświadczenia w wyborze właściwej techniki aplikacji. Dlatego właśnie analizie poddano chore na zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy. Napromieniając chorą na nowotwór zagrażający życiu, akceptujemy uszkodzenie pochwy w postaci jej skrócenia lub zarośnięcia w przypadku jej pierwotnego zajęcia. Ale gdy pochwa nie jest objęta naciekiem, jej ochrona stała się w czasie ostatnich kilku lat tematem zainteresowań lekarzy i fizyków stosujących BT. Późne odczyny dotyczące szczególnie odbytnicy i pęcherza zależą od przestrzegania podczas planowania BT dawek tolerancji. Brachyterapeuci w tej grupie pacjentek starają się ograniczyć odsetek poważnych powikłań, akceptując jednak ich występowanie.

Ostatnią grupę pacjentek w cyklu prac stanowiły chore ze wznową lub wyidukowanym wtórnym nowotworem w obszarze przebitego radykalnego napromieniania raka szyjki macicy lub pochwy. Zastosowanie chemioterapii w obszarze napromienianym ma charakter paliatywny o wątpliwej skuteczności. Leczenie o założeniu radykalnym polega na zabiegu chirurgicznym lub powtórny napromienianiu. Obie opcje terapeutyczne mają ograniczone wskazania i niosą ryzyko poważnych powikłań. Najpoważniejsze odczyny popromienne obserwuje się w przypadku ponownego napromieniania. Ponieważ jest to leczenie ratujące ostatniej szansy, zarówno chora jak i lekarz muszą zaakceptować fakt wyższego odsetka wyidukowanych napromienianiem przetok czy też krwawień wymagających zastosowania bimeru argonowego. W tym przypadku zarośnięcie pochwy, uporczywe płamienie z pochwy oraz znacznego stopnia utrudnienie współżycia są powikłaniami nie do uniknięcia u każdej leczonej pacjentki. W trakcie kwalifikacji do powtórnego napromieniania zasadą jest przyjęcie od pacjentki pisemnej zgody na leczenie o podwyższonym ryzyku powikłań popromiennych. Podczas terapii pierwotnej akceptuje się dawkę powodującą 5% ryzyko poważnych powikłań w stopniu 3+ po 5 latach obserwacji. Podczas powtórnego napromieniania przewidywane ryzyko poważnych powikłań w stopniu 3+ jest wyższe i musi być

oceniane w krótszym czasie np. 2 lat. Lekarz prowadzący takie leczenie stara się zmniejszyć nasilenie tych powikłań i stąd badania na temat związku dawki powtórnego napromieniania z wynikiem leczenia i powikłaniami są bardzo istotne klinicznie.

Podczas rozważań nad zastosowaniem BT w tych trzech rozpoznaniach nasuwa się kwestia różnej akceptacji zarówno pacjentki jak i radioterapeuty późnych odczynów popromiennych, konieczność kierowania się różnymi kryteriami podczas podejmowania decyzji dotyczącej wyboru opcji terapeutycznej. Pomimo bogatej literatury dotyczącej leczenia nowotworów ginekologicznych powyższe zagadnienie pozostaje nadal niedostatecznie zbadane.

CEL PRACY:

Przeprowadzono retrospektywną analizę wyników leczenia oraz jego toksyczności u chorych na dysplazję pochwy, zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy oraz chorych powtórnie napromienianych z powodu nawrotu miejscowego raka szyjki macicy i pochwy. Skoncentrowano się szczególnie na analizie dawek podanych na narządy krytyczne w celu stworzenia nowych lub sprawdzenia istniejących wytycznych postępowania w praktyce klinicznej. Celem pracy było powiązanie toksyczności leczenia napromienianiem z dawką, aby uzyskać odpowiedź na pytanie, jaką dawkę można bezpiecznie stosować.

TECHNIKI STOSOWANE W ZAKŁADZIE BRACHYTERAPII ORAZ METODOLOGIA OPRACOWANIA WYNIKÓW:

W Zakładzie Brachyterapii Centrum Onkologii-Instytutu imienia Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie leczenie HDR stosuje się przy użyciu źródła Irydu 192 o aktywności nominalnej 10Ci, przy użyciu Mikroelektronu firmy Nucletron. System PLATO stosowano do wykonywania planów w systemie dwuwymiarowym (2D), Oncentra Master Plan Wersja 3.3 SP1 dla planów w systemie trójwymiarowym (3D) w oparciu o obrazy tomografii komputerowej.

Dawki całkowite były przeliczane na ekwiwalent dawki biologicznie równoważnej dla frakcjonowania 2 Gy (EQD2) przy użyciu równania liniowo-kwadratowego $EQD2 = nd$ (d

+ $\alpha/\beta/2$ Gy + α/β), gdzie n=liczba frakcji, d=dawka (Gy) frakcyjna, $\alpha/\beta=10$ Gy dla guza i $\alpha/\beta=3$ dla narządów krytycznych. Korekty dla całkowitego czasu leczenia nie stosowano.

Późne odczyny ze strony odbytnicy, pęcherza były oceniane wg. skali RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group), późne odczyny w pochwie wg. skali CTCAE v.3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) lub SOMA (Subjective, Objective, Management, Analytic).

W publikacji [Zolciak-Siwinska A, Gruszczynska E, Jonska-Gmyrek J, Kulik A, Michalski W. Brachytherapy for vaginal intraepithelial neoplasia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;194:73-7.] przedstawiono wyniki leczenia i analizę odczynów popromiennych u 20 chorych na dysplazję pochwy, w tym u trzech z komponentą raka in situ, leczonych w Zakładzie Brachyterapii w latach 2003-2013.

Częstość występowania schorzenia szacuje się na 0.2-0.6 na 100.000 kobiet. Dysplazja jest u 40-90% pacjentek wywoływana przez infekcję wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV): typami 16 i 18, niekiedy 31, 33, 35 i 51. Progresję w raka obserwuje się u 3-9% leczonych pacjentek i 9% nieleczonych chorych, nawet 20% u chorych z dysplazją trzeciego stopnia. O złożoności problemu w podejmowaniu decyzji dotyczącej leczenia świadczy fakt, że stwierdza się u 68% chorych samoistne remisje VAIN3. Dysplazje obserwowane u pacjentek po radioterapii są bardziej odporne na leczenie, częściej nawracają po leczeniu chirurgicznym i z większym prawdopodobieństwem ulegają progresji w raka inwazyjnego. Czynnikiem ryzyka powstania VAIN są dysplazja szyjki macicy w wywiadzie, infekcja HPV, immunosupresja, przebyte napromienianie i nikotynizm. Czynnikiem ryzyka nawrotu dysplazji lub progresji w raka są immunosupresja, wieloogniskowość, nikotynizm oraz przebyta radioterapia. Brakuje wytycznych dotyczących sposobu leczenia dysplazji pochwy. Choroba charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem oraz nawrotami i remisjami niepokojącymi zarówno pacjentkę, jak i lekarza. Pojawia się presja stosowania skutecznej terapii zapobiegającej progresji tego stanu przedrakowego w raka. Leczenie zachowawcze (kwas trójchlorooctowy, 5-fluorouracyl stosowany miejscowo; immunomodulatory: aldera, terapia fotodynamiczna przy użyciu kwasu 5-aminolewulinowego jako fotouczulacza

oraz estrogeny dopochwowe) stosuje się jako postępowanie pierwszego rzutu ze skutecznością kilkuletnią pod postacią braku nawrotu miejscowego wynoszącą 45-100%. Leczenie chirurgiczne, którego skuteczność ocenia się na 66-87%, wiąże się ze skróceniem pochwy wpływającym na współżycie seksualne pacjentki. Trzecią metodą jest BT, zarezerwowana dla ściśle wyselekcjonowanych chorych, o skuteczności ocenianej na 86-100%.

BT planowano w systemie 2D, kalkulując dawkę 0.5 cm od powierzchni aplikatora typu walec, dawki planowane w 3D podawano na ścianę pochwy (na głębokość 2-3 mm) wraz z szyjką macicy, jeśli była pozostawiona. Późny odczyn ze strony pochwy oceniano za pomocą skali CTCAE v.3. Dodatkowo, dla ułatwienia interpretacji powikłań po leczeniu, wprowadzono zaproponowaną przez autorkę trójstopniową ocenę ogólną stanu pochwy. Na podstawie analizy jednoczynnikowej sprawdzano wpływ dawki całkowitej podanej na pochwę (EQD2, $\alpha/\beta=3$), obecność infekcji HPV, immunosupresji, powtórnego napromieniania, długości napromienianej pochwy na ryzyko wywołania poważnych powikłań popromiennych w pochwie.

Mediana wieku chorych leczonych z powodu dysplazji wyniosła 57 lat (28-80). Szesnaście (80%) chorych przeżyło histerektomię, a cztery (20%) radykalną RT przed BT. Napromieniano 1/3 proksymalną część pochwy z szyjką, jeśli była zachowana u 6 (30%) chorych lub całą pochwę u 14 (70%) pacjentek ze zmianami wieloogniskowymi. Podawano raz w tygodniu 3-5 frakcji po 7.5 Gy, 4-5 frakcji po 7 Gy, 5 frakcji po 6 Gy. Niższe dawki otrzymały chore powtórnie napromieniane. Mediana czasu obserwacji wyniosła 39 miesięcy (14-115). Nawrót zmian dysplastycznych obserwowano w tym czasie u jednej chorej 24 miesiące po HDR. U żadnej chorej nie doszło do progresji w inwazyjnego raka. Nie stracono chorych z obserwacji. Odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 100%. Odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby wyniósł 90% (95% przedział ufności [PU]: 71-100%). Ostre odczynów popromiennych w stopniu 3 nie obserwowano.

Obserwowano późne odczyny popromienne według skali CTCAE v.3.0:

- upośledzone libido w stopniu 1-2 u 15 (75%);

Odczyny ze strony pochwy:

- upławy w stopniu 2 (konieczność noszenia podpasek) u 2 (10%),
- suchość w stopniu 2 (dyspareunia) u 7 (35%),
- zapalenie śluzówek w stopniu 2-3 u 6 (30%),
- zwężenie/skrócenie pochwy w stopniu 2-3 u 7 (35%),
- zapalenie pochwy w stopniu 2-3 u 4 (20%) pacjentek.

Ogólna ocena kondycji pochwy i jej funkcji w ocenie lekarza była dobra u 9 (45%), średnia u 2 (10%), i zła u 9 (45%) pacjentek. Ta trzystopniowa, uproszczona skala była związana ze skalą CTCAE v.3.0 w następujących aspektach: zwężenie/skrócenie $p=0.003$, zapalenie pochwy $p=0.043$ i zapalenie śluzówek $p=0.008$. Późne odczyny ze strony pochwy obserwowano 1-1.5 roku po BT. Nie obserwowano odczynów późnych w stopniu 3-4 ze strony odbytnicy i pęcherza moczowego.

Na toksyczność leczenia wpływała jedynie wysokość dawki terapeutycznej ($p=0.05$). Wysoką i średniego stopnia toksyczność zdefiniowano jako takie uszkodzenie (zarośnięcie światła, znaczne skrócenie i zwężenie pochwy, dyspareunia), które bardzo utrudnia lub uniemożliwia współżycie. W podgrupach chorych napromienianych dawką biologicznie równoważną (dla $\alpha/\beta=3$ Gy) na poziomie niższej dawki 47.3-63 Gy i wyższej dawki ≥ 70 Gy, ryzyko wystąpienia łącznie wysokiej i średniej toksyczności wyniosło odpowiednio 16.7% (95%-PU przedział ufności: 0-47%) i 71.4% (95%-PU: 48-95%). Na toksyczność pochwy nie wpływały w sposób znamieny statystycznie: powtórne napromienianie, infekcja HPV, immunosupresja, długość napromienianej pochwy.

W latach 1988-2015, czyli do roku opublikowania materiału własnego ukazało się siedem prac dotyczących BT VAIN w pochwie. Nadal brakuje rekomendacji dotyczących dawek frakcyjnych dla HDR i dawek całkowitych zalecanych do stosowania u chorych z dysplazją pochwy. Wyniki omawianego badania i pozostałych publikacji powinny być interpretowane ostrożnie, uwzględniając niewielką liczebność grup i relatywnie krótki czas obserwacji, jak dla przewlekłej choroby. Najistotniejszym problemem napromienianych pacjentek okazał się odczyn popromienny późny dotyczący pochwy. W literaturze opisywano grupy chorych liczące od 11 do 34 pacjentek, trudne do porównania ze względu na stosowanie różnych technik leczenia.

Przepisywano EQD₂_{10Gy} 40-60 Gy, używając różnych mocy dawek (HDR, MDR, LDR), podając je na głębokość od 0-1 cm od powierzchni aplikatora. Wyniki leczenia materiału własnego były dobre i podobne jak w literaturze. Jak dotąd nie ustalono optymalnej dawki terapeutycznej. W materiale własnym jedynie dawka wpływała na toksyczność w pochwie. Napromienianie techniką BT HDR na obszar VAIN schematem 35-37.5 Gy w 5 frakcjach podawanych raz w tygodniu jest leczeniem obarczonym znaczną toksycznością. Stosując matematyczny model dawki biologicznie równoważnej można oszacować, że dla nowotworu ($\alpha/\beta=10$) schemat 35-37.5 Gy/5 frakcji odpowiada dawce 49.6-54.7 Gy, podanej w sposób konwencjonalny. Dawka ta znacząco rośnie dla tkanek reagujących późnym odczynem ($\alpha/\beta=3$ Gy) i wynosi 70-78.8 Gy. Jest to najważniejszy wkład własny do stosunkowo ubogiego stanu wiedzy w literaturze dotyczącej leczenia VAIN za pomocą BT. Powyższe obserwacje wydają się mieć potwierdzenie w badaniu Blancharda P. i wsp. (Oncologist, 2011), w którym pacjentki były leczone 60 Gy/0.5 cm od powierzchni aplikatora techniką LDR z dobrą tolerancją pochwy. Brachyterapia LDR odpowiada konwencjonalnej radioterapii i nie wymaga przeliczania dawki dla narządów o różnym współczynniku α/β . Napromienianie techniką HDR oceniano w literaturze jako bardziej toksyczne, z wyjątkiem badania Teruya Y. i wsp. (Am J Obstet Gynecol, 2002), w którym przepisywano 4-6 Gy tygodniowo w 5-10 frakcjach, oceniając odczyny jako akceptowalne. Podsumowując wyniki własne i dane literaturowe, należy obniżyć dawkę frakcyjną dla HDR tak, aby złagodzić wpływ napromieniania na ściany pochwy, które charakteryzuje niski współczynnik α/β .

Nowe aplikatory pozwalają na modelowanie dawki w celu ochrony narządów krytycznych. W około 60% aplikacji walca do pochwy, na bocznych ścianach pojawiają się poduszki powietrzne, odsuwające jej śluzówkę od aplikatora. Walec wielokanałowy pozwala na uzyskanie właściwej dawki na śluzowce pochwy. Jednak dawka na powierzchni pochwy nie powinna być wyższa niż 150% dawki przepisanej. Dlatego rekomendowane jest planowanie 3D oparte o CT lub MR. Powinno się przepisywać dawkę na głębokość 2-3 mm. Długość napromienianego odcinka pochwy powinna pokrywać jedynie obszar objęty dysplazją. Skrócenie i zarastanie światła pochwy wydaje się być procesem trwałym lub postępującym w czasie, powodującym

nieodwracalne zmiany. Większość chorych w Polsce odmawia używania rozszerzadeł dopochwowych, pomagających w utrzymaniu światła pochwy po BT.

Reasumując, najważniejszym wynikiem badania było wykazanie, że BT okazała się metodą skuteczną w leczeniu zmian dysplastycznych w pochwie, jednak zastosowanie EQD2_{3Gy} ponad 70 Gy na pochwę prowadzi do wzrostu ryzyka powstania wysokiej toksyczności. Niezbędne wydaje się przeprowadzenie dalszych badań poddających ocenie wyniki leczenia i toksyczność przy użyciu schematów leczenia HDR z obniżoną dawką frakcyjną. Potrzeba zachowania funkcji seksualnych powinna być traktowana jako przeciwwskazanie do wyboru BT HDR jako metody leczenia VAIN. BT może być rozważana u pacjentek z oporną na konwencjonalne leczenie dysplazją.

W publikacji [Zolciak-Siwinska A, Gruszczynska E, Bijok M, Jonska-Gmyrek J, Dabkowski M, Staniaszek J, Michalski W, Kowalczyk A, Milanowska K. Computed Tomography-planned High-Dose-Rate Brachytherapy for treating uterine cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2016, 96(1): 87-92] oceniono wyniki oraz toksyczność leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, po wprowadzeniu do praktyki klinicznej w Zakładzie Brachyterapii rekomendacji Group European de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) dotyczących konturowania objętości tarczowych i narządów krytycznych w trójwymiarowym systemie planowania BT.

Rak szyjki macicy jest nowotworem o wysokim wskaźniku zachorowalności i umieralności. W roku 2013 zanotowano 2909 nowe zachorowania i 1669 zgonów z powodu tego nowotworu w Polsce. Standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności wyniosły odpowiednio 9.3 i 4.6/100 000. Umieralność z powodu nowotworów szyjki macicy w Polsce jest o 70% wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej. Na przeżycia chorych na raka szyjki macicy w Polsce ma wpływ szereg czynników, jednak najistotniejszym jest częstość występowania wysokiego stopnia zaawansowania nowotworu przed rozpoczęciem leczenia. Większość pacjentek z powodu znacznego zaawansowania raka szyjki macicy nie jest operowana, tylko poddawana napromienianiu wiązkami zewnętrznymi, skojarzonego z chemioterapią opartą o cisplatynę oraz BT. Planowanie BT w oparciu o rezonans magnetyczny (MR)

jest standardem. Niestety część ośrodków nie posiada aparatu lub dostęp do niego jest utrudniony, a także niektóre pacjentki mają przeciwwskazania do wykonania tego badania, takie jak rozrusznik serca, metalowa proteza, klaustrofobia. Planowanie BT w oparciu o MR jest tematem wielu prac naukowych, podczas gdy planowanie w oparciu o tomografię komputerową (CT), metodę o największej dostępności, jest rzadko tematem prac badawczych. W latach 2005-6 GEC-ESTRO wprowadziła rekomendacje dla konturowania objętości tarczowych i organów krytycznych w oparciu o obrazowanie rezonansem magnetycznym. Zalecono dawki graniczne dla narządów krytycznych i wysokości minimalne dla objętości tarczowych. Następnie w naszym Zakładzie Brachyterapii adaptowano powyższe zalecenia dla potrzeb planowania BT w oparciu o CT.

Dokonano analizy retrospektywnej materiału własnego pochodzącego z Zakładu Brachyterapii w Warszawie. Przeanalizowano dokumentację 216 chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IB-IVA wg FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), napromienianych z intencją wyleczenia w latach 2010-2011. Do badania włączono chore poddane teleradioterapii i BT (10%) lub skojarzonej także z chemioterapią (90%). W skład badań diagnostycznych wykonywanych przed rozpoczęciem leczenia weszło PET-CT u wszystkich chorych z wyjątkiem najstarszych lub z guzem bardzo krwawiącym, wymagającym pilnego napromieniania. Podział na stopień zaawansowania wg FIGO przedstawiał się następująco: 17(8%) IB2, 133 (61.6%) II, 65 (30%) III i 1 (0.4%) IVA. Powiększenie węzłów chłonnych (powyżej 1 cm w osi krótkiej) w miednicy lub okolicy okołoaortalnej stwierdzono u 23% pacjentek. Napromienianie wiązkami zewnętrznymi realizowano z zastosowaniem techniki konformalnej w planowaniu 3D na przyspieszaczu liniowym we frakcjonowaniu konwencjonalnym do dawki 46-50.4 Gy. BT planowano w systemie 3D przepisując 4 frakcje po 7.5 Gy raz w tygodniu na HR-CTV (high risk-clinical target volume), który zawierał szyjkę macicy wraz z resztkowym naciekiem, 2 cm szczytu pochwy lub więcej, jeśli było wskazane. U 87 (40%) chorych z naciekiem nowotworowym dużych rozmiarów stwierdzonym podczas BT zastosowano technikę śródkankową (2-6 igieł) z sondą wewnątrzmaciczną. Pozostałe pacjentki miały wykonane aplikacje śródjamowe. Rekomendowano podanie na D90 obszaru HR-CTV co najmniej 84 Gy EQD2. Na

obszar IR-CTV (intermediate risk-CTV) podawano dawkę około 60 Gy. Dawki tolerancji dla obu technik napromieniania (tele i brachyterapii) przeliczone na ekwiwalent dawki równoważnej biologicznie we frakcjonowaniu po 2 Gy, wynosiły 75 Gy dla 2 cm³ odbytnicy i esicy oraz 90 Gy dla 2 cm³ pęcherza moczowego.

W Zakładzie Brachyterapii w latach 2006-9, przeprowadzono badanie kliniczne III fazy opublikowane w 2013 roku, oceniające wpływ śródkankowej hipertermii (HT) na wyniki BT oraz toksyczność późną. Rekomendacje GEC-ESTRO dla dawek tolerancji w narządach krytycznych nie były stosowane w tym czasie. Wyniki leczenia i jego toksyczność w grupie historycznej, którą stanowiła powyższa praca, porównano z wynikami i toksycznością współcześnie leczonej kohorty.

Mediana wieku wyniosła 56 lat (32-83). Mediana czasu obserwacji wyniosła 47 miesięcy (4-63), a dla żyjących chorych 52 miesiące (37-63). Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 66.4% (95% PU: 59-74%). Pięcioletnie ryzyko wznowy miejscowej ocenione analizą konkurujących ryzyk wyniosło 10.4% (95% przedział ufności [PU] 9.5-11.2%). U chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania FIGO II oraz FIGO III prawdopodobieństwo wznowy miejscowej po 5 latach wyniosło odpowiednio 5.5% (95% PU: 1.5-9.6%) oraz 20% (95% PU: 10-30%), ($p=0.001$). W grupie chorych ze wznową miejscową przeprowadzono analizę dawek podanych na HR-CTV. Mediana D90 dla tej grupy wyniosła 88 Gy (73-104 Gy), a mediana D98 to 78 Gy (67-88 Gy). Aż 12 spośród 23 pacjentek z niepowodzeniem miejscowym leczenia miało powiększone węzły chłonne przed leczeniem, co stanowiło dwukrotnie wyższy odsetek niż w całej badanej grupie. Przerzuty odległe oraz do węzłów chłonnych były stwierdzone u 37 (17%) pacjentek.

Ryzyko względne zgonu dla stopnia FIGO III w porównaniu z FIGO II wyniosło 2.24 (95% PU 1.3-3.8, $p=0.003$) i dla powiększonych węzłów chłonnych w porównaniu z cechą N(-) 2.3 (95% PU 1.3-3.8, $p=0.002$). Odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby wyniósł 58.5% (95% PU: 50.5-66.5%). Ryzyko względne nawrotu lub zgonu dla FIGO III w porównaniu z FIGO II wyniosło 2.6 (95% PU 1.6-4.2, $p=0.0001$) i dla powiększonych węzłów chłonnych w porównaniu z cechą N(-) 2.0 (95% PU 1.2-3.2, $p=0.006$).

Późne odczyny popromienne 3-4 stopnia ze strony odbytnicy obserwowano u 9 chorych (4.4%) oraz ze strony pęcherza moczowego u 7 chorych (3.3%). U trzech pacjentek (1.4%) utworzyły się przetoki bez progresji miejscowej. Jedna przetoka pęcherzowo-pochwowa była obserwowana po napromienianiu pęcherza EQD2 94.6 Gy oraz dwie przetoki odbytniczopochwowe po podaniu na odbytnicę EQD2 79.7 Gy i 72.3 Gy (u chorej z kolagenozą). Trzy kolejne przetoki były związane z progresją miejscową. Obserwowano 59% redukcję odsetka przetok oraz ponad 50% redukcję odsetka późnych odczynów 3-4 stopnia ze strony odbytnicy u pacjentek leczonych zgodnie z rekomendacjami GEC-ESTRO, w stosunku do grupy historycznej. Odczyny popromienne dotyczące pęcherza moczowego pozostały na tym samym poziomie.

Przewaga MR w obrazowaniu tkanek miękkich jest zasadnicza. MR pozwala na ściśle wyznaczenie granic guza (GTV) oraz narządów krytycznych, granicy pomiędzy szyjką macicy a trzonem macicy. W CT pętle jelit podklejone do narządu rodno zacierają jego granice. Konturowanie szyjki macicy w oparciu o CT przeszacowuje target w porównaniu z tym wyznaczonym w oparciu o MR. Planowanie w oparciu o MR daje największe korzyści u chorych z dużymi guzami, wciągającymi przymacicza, które mają częściową lub całkowitą regresję po RT wiązkami zewnętrznymi. Jednak wizualizacja aplikatora jest lepsza w CT. Dotyczy to szczególnie zastosowania igieł do aplikacji śródkankowych. Wówczas do wykonania prawidłowego planu leczenia zaleca się nałożenie obrazów z tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, tak by konturować guz i obszar HR-CTV na obrazach MR, a aplikator na obrazach CT. Pomimo ograniczeń w konturowaniu tkanek miękkich, obrazowanie w CT pozwala na prawidłowe zaplanowanie BT. Planowanie BT w oparciu o CT zgodnie z adoptowanymi rekomendacjami GEC-ESTRO, jak w materiale własnym, pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka wyleczeń miejscowych i obniżenie częstości występowania późnych odczynów popromiennych. Szczególną korzyść obserwowano w ponad dwukrotnym obniżeniu odczynów 3-4 stopnia ze strony odbytnicy, oraz 59% redukcję odsetka przetok w stosunku do w grupy historycznej. Nie obserwowano poprawy dotyczącej odczynów późnych ze strony pęcherza moczowego, prawdopodobnie z powodu wyższej dawki tolerowanej przez ten narząd. W grupie historycznej wyniki onkologiczne były porównywalne z grupą badaną. W badaniu francuskim STIC (Radiother Oncol,

2012) porównującym planowanie BT 2D vs 3D dla raka szyjki macicy, obserwowano poprawę odsetka wyleczeń miejscowych oraz mniejszą o połowę toksyczność. Porter R. i wsp. (Radiother Oncol, 2011) raportował u 3 chorych (1.9%) odczyn 4 stopnia ze strony odbyticy spośród 156 chorych planowanych w oparciu o MR. Kolejne badania, choć o krótkich 2-3-letnich okresach obserwacji, potwierdzają możliwość uzyskania dobrych wyników onkologicznych przy utrzymaniu niskiego stopnia toksyczności przy stosowaniu rekomendacji GEC-ESTRO. Przewagą materiału własnego jest długi, bo aż 5-letni średni okres obserwacji oraz znaczna liczebność ocenianej grupy.

Kwestią pozostającą w spektrum szczególnego zainteresowania brachyterapeuty jest odsetek wyleczeń miejscowych. W publikacji wiodącego ośrodka w Wiedniu, 3-letni odsetek wyleczeń miejscowych u chorych w stopniu FIGO II wyniósł 96%, w naszym ośrodku 5-letni odsetek wyniósł 94.5%; w stopniu FIGO III w Wiedniu 86%, w Warszawie 80%. Planowanie w oparciu o CT wydaje się być bardzo efektywne u chorych w niższym stopniu zaawansowania raka szyjki macicy. Wyniki leczenia chorych w wyższym stopniu zaawansowania i tych ze słabą odpowiedzią na teleradioterapię mogłyby ulec poprawie po zastosowaniu do planowania BT rezonansu magnetycznego. Z drugiej strony, połowa chorych ze wznową miejscową miała powiększone węzły chłonne przed leczeniem. Mediana D90 dla tych chorych wyniosła 88 Gy, czyli znajdowała się na pożądanym poziomie. Ograniczenie błędów geograficznych poprzez planowanie trójwymiarowe, aplikacje śródkankowe pozwalające na podwyższenie dawki całkowitej oraz wprowadzenie jednoczasowej chemioterapii nie są w stanie wyrównać szans na wyleczenie u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (ze słabą odpowiedzią na teleradioterapię, w III stopniu zaawansowania wg FIGO, z powiększonymi węzłami chłonnymi w PET-CT/CT). Powyższa zależność może sugerować inną biologię nowotworu, bardziej oporną na napromienianie.

Podsumowując, zaprezentowano artykuł przedstawiający późne wyniki leczenia metodą BT HDR planowanej w oparciu o CT u chorych na zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy z dobrym odsetkiem wyleczeń miejscowych i niskim poziomem toksyczności. Analiza wyróżnia się spośród innych publikacji najliczniejszą grupą chorych oraz długim, bo 5-letnim okresem obserwacji. Wykazano wartość rekomendacji

GEC-ESTRO dla planowania BT HDR w oparciu o CT. W porównaniu z wynikami osiągniętymi w grupie historycznej, stwierdzono istotną korzyść dotyczącą późnych odczynów popromiennych stopnia 3-4 ze strony odbytnicy oraz 59% redukcję odsetka przetok. Stopień zaawansowania FIGO III i powiększone węzły chłonne w badaniu PET-CT/CT są negatywnymi czynnikami prognostycznymi o ryzyku względnym nawrotu wynoszącym około 2. Planowanie w oparciu o CT wydaje się być bardzo efektywne u chorych w niższym stopniu zaawansowania raka szyjki macicy. Oczekuje się dalszej poprawy wyników leczenia przy zastosowaniu MR do planowania wszystkich chorych z rakiem szyjki macicy, a szczególnie w wyższym stopniu zaawansowania i tych ze słabą odpowiedzią na teleradioterapię.

W publikacji [Zolciak-Siwinska A, Bijok M, Jonska- Gmyrek J, Kawczynska M, Kęпка L, Bujko K, Michalski W. HDR brachyterapiy for the reirradiation of cervical and vaginal cancer: Analysis of efficacy and dosage delivered to organs at risk. Gynecol Oncol 2014;132: 93-97] podjęto próbę stworzenia rekomendacji dla dawek tolerancji w narządach krytycznych podczas powtórnego napromieniania chorych na raka szyjki macicy lub pochwy. Dotychczas nie opublikowano takich rekomendacji.

Problem nawrotu miejscowego dotyczy 5-18% chorych na raka szyjki macicy. Leczenie chirurgiczne takich chorych pozwala uzyskać 40% przeżyć 5-letnich. Egzenteracja jest leczeniem z wyboru u młodszych chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej, bez przeciwwskazań medycznych do rozległej operacji i z niewielką wznową zlokalizowaną centralnie w miednicy. Jednakże większość chorych ze wznową po przebyciu radykalnego napromieniania, nie spełnia tych warunków. Co więcej, obserwuje się niską akceptację przez chore chirurgicznych procedur, obarczonych potencjalnie poważnymi powikłaniami i ryzykiem śmiertelności okołoperacyjnej. Wówczas jedyną radykalną opcją terapeutyczną jest powtórne napromienianie. BT ze względu na możliwość uzyskania szybkiego spadku dawki poza objętością tarczową jest leczeniem z wyboru w takich przypadkach. Brakuje danych dotyczących dawek, jakie można zastosować podczas powtórnego napromieniania wyłącznie z zastosowaniem BT lub w skojarzeniu z napromienianiem wiązkami zewnętrznymi.

Poddano analizie dokumentację medyczną 20 pacjentek, które otrzymały powtórne napromienianie techniką BT HDR w latach 1997-2011 z powodu wznowy miejscowej (18) lub wtórnego nowotworu (2) po uprzednim napromienianiu raka szyjki macicy (19) lub pochwy (1). Jedenaście chorych oceniono jako nieoperacyjne, a siedem zdyskwalifikowano od zabiegu z powodu chorób współistniejących. Dwie pacjentki miały zastosowaną śródoperacyjną BT. Mediana wieku wyniosła 62 lata (26-77).

Pierwotne leczenie 14 chorych składało się z napromieniania wiązkami zewnętrznymi wyłącznie (5) lub w skojarzeniu z chemioterapią (9) i BT (9). Pozostałe 5 chorych leczono chirurgicznie oraz napromienianiem. Jedna chora na raka pochwy po histerektomii przebyła BT z zastosowaniem radu (Ra-223). Zastosowano akcelerator liniowy (14), Kobalt 60 (3) i ortovoltowe napromienianie 300 kV (1). Dawki dla BT w planowaniu 2D były liczone w punktach A, w punktach charakteryzujących odbytnicę i pęcherz moczowy w oparciu o raport ICRU 38. Dawki w planowaniu 3D przepisywano na HR-CTV (guz +/- szyjka macicy z 1 cm marginesem w osi długiej). Raportowano maksymalną dawkę podaną na 2 cm³ odbytnicy i pęcherza moczowego. Przerwa pomiędzy pierwotnym i powtórny napromienianiem wyniosła pomiędzy 3 a 76 miesięcy (mediana 23 miesiące).

Powtórnie napromieniane guzy były zlokalizowane w szyjce macicy (8), szyjce macicy + przymaciczu (2), pochwie (8), pochwie + przypochwiu (1) i tylko w przymaciczu (1). Guzy mierzone w CT, MR lub w badaniu klinicznym, miały średnicę ponad 3 cm u 8 pacjentek, a 3 cm lub mniej u 12. U 3 chorych powtórne napromienianie zrealizowano przy zastosowaniu BT HDR w skojarzeniu z wiązkami zewnętrznymi. Wyłącznie BT HDR zastosowano u 17 chorych, stosując następujące techniki: śródkankowe aplikatory (11), walce (6), aplikator HAM (Harrison-Anderson-Mick) po resekcji R1 (egzenteracja) (1), śródkankowa po resekcji R1 (1), śródkankowa śródoperacyjna na nieresekcyjny guz (1). U większości chorych zastosowano BT śródkankową (11), w tym u 9 w skojarzeniu z hipertermią śródkankową (HT). Raz w tygodniu, przed i w trakcie seansu BT HDR, nagrzewano igły do temperatury 42.5-49 °C. Stosowano 4-5 seansów HT. Analizowano histogramy dawki w objętości: D100 (minimalna dawka podana na 100% objętości tarczowej) oraz dawkę podaną na 2 cm³ odbytnicy i pęcherza

moczowego. U 8 chorych dawki raportowano w punktach ICRU. Wszystkie dawki znormalizowano do EQD2 z wyjątkiem pojedynczej frakcji 20 Gy oraz frakcjonowania dwa razy dziennie po 1.5 Gy. W trakcie powtórnego napromieniania BT była podawana w 10-15 frakcjach po 3 Gy codziennie lub w 4-6 frakcjach po 5-7.5 Gy raz w tygodniu. Analizowano takie czynniki prognostyczne jak: czas pomiędzy pierwotnym a powtórnym napromienianiem (≤ 12 miesięcy vs. >12 miesięcy), średnica guza przed powtórnym napromienianiem (≤ 3 cm vs. >3 cm), wiek (≤ 55 lat vs. >55 lat), pierwotne leczenie (chirurgiczne + RT vs. wyłączna RT), lokalizację guza (szyjka macicy vs. pochwa vs. przymacicze/przypochwie) i EQD2 powtórnego napromieniania.

W grupie chorych powtórnym napromienianych mediana czasu obserwacji wyniosła 31 miesięcy (6-86). U dziewiętnastu chorych uzyskano całkowitą regresję nowotworu. Siedem chorych (35%) pozostawało wolnych od choroby, od 19 do 86 miesięcy po powtórnym napromienianiu (mediana 55 miesięcy). Wznowę miejscową obserwowano u 4 chorych, wznowę miejscową i przerzuty stwierdzono u 5 pacjentek, oraz przerzuty odległe u 4 pacjentek. Siedem chorych zmarło. Sześć pacjentek żyje z chorobą. Żadnej chorej nie stracono z obserwacji.

Mediana EQD2 ($\alpha/\beta=10$ Gy) wyliczona dla powtórnego napromieniania wynosiła 48.8 Gy (16-91 Gy), a mediana EQD2 przeliczona dla pierwotnej RT i powtórnego napromieniania wynosiła 133.5 Gy (96.8-164.2 Gy). Mediana D100 dla powtórnego napromieniania wynosiła 31.75 Gy (10.0-69.8 Gy). Dla 12 chorych, których leczenie planowano w systemie 3D, mediana EQD2 ($\alpha/\beta=3$ Gy) dla powtórnego napromieniania dla 2cm³ odbytnicy i pęcherza moczowego wyniosła 42.4 Gy (7.4-78.8 Gy) i 42.7 Gy (6.4-84.8 Gy). U 9 chorych pierwotne oraz powtarzane napromienianie planowane było w systemie 3D, co umożliwiło wyliczenie dawek podanych na organy krytyczne. Mediana skumulowanej EQD2 ($\alpha/\beta=3$) podanej na 2 cm³ odbytnicy i pęcherza moczowego wynosiła 94.4 Gy (67.1-118.8 Gy) oraz 99.3 Gy (70.4-122.3 Gy). Leczenie pozostałych chorych planowano w systemie 2D, więc dawki raportowano w punktach referencyjnych zgodnie z zaleceniami raportu ICRU 38. W tej grupie, mediana skumulowanej dawki podanej na punkt charakteryzujący odbytnicę i pęcherz moczowy wyniosła: 119.75 Gy (82-138.3 Gy) i 113.5 Gy (75-139 Gy).

Odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 68% (95% PU: 44%-91%). Odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby wyniósł 42% (95% PU: 19%-65%). Odsetek 3-letnich wyleczeń miejscowych wyniósł 45% (95% PU: 22%-69%).

Przerwa pomiędzy pierwotną RT a powtórny napromienianiem ≤ 12 miesięcy była negatywnym czynnikiem prognostycznym dla przeżyć całkowitych ($p=0.001$), przeżyć wolnych od nawrotu choroby ($p=0.014$) oraz wyleczeń miejscowych ($p=0.007$). Średnica guza > 3 cm również niekorzystnie wpływała na przeżycia całkowite ($p=0.001$), przeżycia wolne od nawrotu choroby ($p=0.013$) oraz wyleczenia miejscowe ($p=0.005$).

Ostre odczyny popromienne spowodowane powtórny napromienianiem znajdowały się na akceptowanym poziomie stopnia 0-2. Jedna chora skarżyła się na przewlekłe objawy dyzuryczne, a 5 zgłaszało przejściowy ból dystalnej części pochwy. Obserwowano późny odczyn popromienny ze strony pęcherza stopnia 3 u dwu (10%) pacjentek (137.6 Gy podano na punkt pęcherzowy i 122.3 Gy na 2 cm³ pęcherza) i stopnia 3 ze strony odbytnicy, wymagający koagulacji laserem u jednej chorej (5%) po podaniu 101.3 Gy na punkt odbytniczy. Osiem pacjentek skarżyło się na krwawienie stopnia 2 z odbytnicy oraz dwie na krwawienie stopnia 2 z pęcherza moczowego. U 8 pacjentek wystąpiło zarośnięcie pochwy stopnia 3-4, dwie chore doświadczyły przejściowego krwawienia w stopniu 2, a jedna chora bólu pochwy 3 stopnia. Przetoki jako odczynu popromiennego w tej grupie nie obserwowano.

Wykazano, że BT HDR zastosowana przy powtórny napromienianiu nowotworów ginekologicznych jest szansą na wyleczenie na akceptowalnym poziomie toksyczności. Dotychczas brakowało rekomendacji dotyczących dawek dla guza i dawek granicznych dla narządów krytycznych podczas powtórny napromieniania przy zastosowaniu BT. W publikacji Abusaris H. i wsp. (Radiother Oncol, 2011) rekomendowano podanie 100 Gy dla odbytnicy, 90 Gy dla jelita, 110 Gy dla pęcherza moczowego przy powtórny napromienianiu miednicy. Dane dotyczyły grupy 14 chorych napromienianych wiązkami zewnętrznymi, ale tylko 2 chorych otrzymało BT. Omawiane badanie jest pierwszą analizą dawek kumulacyjnych podanych na narządy krytyczne techniką BT. Ponieważ BT charakteryzuje wysoki gradient dawki, z ryzykiem

generowania gorących punktów, maksymalne dawki w narządach krytycznych są raportowane w inny sposób, czyli w 2 cm^3 . Ograniczeniem pracy jest nieliczna grupa i stosunkowo krótki czas obserwacji, ale te ograniczenia są udziałem wszystkich doniesień dotyczących tego tematu. Morris DE. (Semin Radiat Oncol, 2000) zebrał osiem badań dotyczących powtórnego napromieniania opublikowanych do 2000 roku. Wykazano około 35% odsetek wyleczeń miejscowych, ale uzyskany kosztem wywołania u połowy chorych powikłań 3-4 stopnia. W kolejnych publikacjach raportujących wyniki powtórnego napromieniania z zastosowaniem BT, liczących 13-23 chorych, osiągnęto przeżycia wolne od nawrotu choroby rzędu 22.7% - 46% po 3-5 latach obserwacji (Randall, Gynecol Oncol, 1993, Badakh, J Cancer Res Ther, 2009, Weitmann, Strahlenther Oncol, 2006). Analiza powyższych wyników jest trudna ze względu na niejednorodność grup pod względem histopatologii, średnicy guza, lokalizacji wznowy, podanych dawek, technik napromieniania i stosowanych schematów leczenia. W materiale własnym zastosowane dawki napromieniania i osiągnięte wyniki są porównywalne ze współczesnymi danymi z piśmiennictwa. Na podstawie danych z literatury można wnioskować, że częstość występowania poważnych odczynów popromiennych obniżyła się od czasu wprowadzenia planowania 3D. W materiale własnym, nasilone odczyny występowały rzadko, pomimo stosowania wysokich dawek. Jedenaście pacjentek otrzymało kumulacyjną dawkę powyżej 100 Gy w odbytnicy, siedem powyżej 110 Gy w pęcherzu moczowym. Powyższe wyniki należy przyjąć z zachowaniem ostrożności, ponieważ w połowie przypadków dawki BT kalkulowano w punktach. Jednakże, analiza rozkładu dawek przeprowadzona u 9 chorych planowanych w 3D potwierdza dawki graniczne rekomendowane przez Abusarisa. Podsumowując omawiane rekomendacje i materiał własny, dopuszcza się podanie dawki granicznej dla 2 cm^3 odbytnicy i pęcherza moczowego około 100 Gy podczas powtórnego napromieniania HDR.

Kolejnym ograniczeniem badania jest niepewność dotycząca kalkulacji dawki. Model liniowo-kwadratowy pozwala na przeliczanie dawek w zakresie 2-10 Gy, pominięcie czasu leczenia i mocy dawki może wpływać na jego wyniki. Uwzględniając powyższe ograniczenia, stosowno ten najczęściej używany wzór w radioterapii. Z

wyjątkiem dwóch chorych, frakcje wynosiły 3-7.5 Gy pozostając na bezpiecznym poziomie dawki wyliczonej według modelu liniowo-kwadratowego.

Zgodnie z wynikami Weitmanna HD. i wsp. (Strahlenther Oncol, 2006), czas do wznowy >2 lat, średnica guza ≤ 4 cm, brak nacieku w przymaciczach, objętość < 7.5 cm³ i dawka > 64 Gy są pozytywnymi czynnikami prognostycznymi. W materiale własnym, krótki czas do wznowy (poniżej roku) i średnica guza > 3 cm były również złymi czynnikami prognostycznymi. Na odsetek wyleczeń miejscowych nie miała wpływu wysokość dawki całkowitej. Prawdopodobnie taki wpływ istnieje, ale nie udało się tego udowodnić ze względu na małą liczebność grupy i jej heterogenną naturę. Zastosowanie MR może pozytywnie wpłynąć na wyniki powtórnego napromieniania, ponieważ poprawia precyzję konturowania objętości tarczowych, pozwalając na eskalację dawki przy ograniczeniu dawek podanych na narządy krytyczne.

Podsumowując, BT HDR jest cenną metodą powtórnego napromieniania raków szyjki macicy i pochwy. Kumulacyjna EQD2 około 100 Gy może być bezpiecznie stosowana na 2 cm³ pęcherza moczowego i odbytnicy. Dłuższa przerwa pomiędzy pierwotnym a powtórnym napromienianiem i mniejsza objętość guza są dobrymi czynnikami prognostycznymi.

WNIOSKI Z TRZECH POWYŻEJ PRZEDSTAWIONYCH PRAC

1. Brachyterapia HDR jest wartościową metodą powtórnego napromieniania raków szyjki macicy i pochwy.
2. Kumulacyjna EQD2 około 100 Gy może być bezpiecznie stosowana na 2 cm³ pęcherza moczowego i odbytnicy przy powtórnym napromienianiu.
3. Dobrymi czynnikami prognostycznymi są dłuższa przerwa pomiędzy pierwotnym a powtórnym napromienianiem i mniejsza objętość guza.
4. Potwierdzono wartość rekomendacji GEC-ESTRO dla planowania BT HDR w oparciu o CT u chorych na zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy, w największym z

dotychczas publikowanych materiale, przy odpowiednio długim (5-letnim) okresie obserwacji.

5. Uzyskano obniżenie odsetka późnych odczynów popromiennych w grupie chorych współcześnie leczonych na zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy w porównaniu do grupy historycznej. Stwierdzono istotną korzyść dotyczącą późnych odczynów popromiennych stopnia 3-4 ze strony odbytnicy oraz 59% redukcję odsetka przetok.

6. Negatywnymi czynnikami prognostycznymi w grupie chorych na raka szyjki macicy są stopień zaawansowania FIGO III i powiększone węzły chłonne w badaniu PET-CT/CT. Względne ryzyko nawrotu u chorych z każdym z tych czynników wyniosło około 2.

7. Brachyterapia jest skuteczną metodą w leczeniu zmian dysplastycznych w pochwie, ale zastosowanie EQD2_{3Gy} ponad 70 Gy na pochwę jest związane z ryzykiem wysokiej toksyczności.

8. Potrzeba zachowania funkcji seksualnych powinna być traktowana jako przeciwwskazanie do wyboru brachyterapii HDR jako metody leczenia dysplazji śluzówek pochwy.

NA PODSTAWIE UZYSKANYCH WYNIKÓW DO PRAKTYKI KLINICZNEJ WPROWADZONO NASTĘPUJACE ZALECENIA:

1. Kumulacyjne dawki graniczne u chorych powtórnie napromienianych na okolicę narządu rodowego wynoszą około 100 Gy po przeliczeniu na EQD2 dla odbytnicy, esicy i pęcherza moczowego.

2. Wprowadzono do protokołu leczenia powtórny napromienianiem zasadę planowania BT w oparciu o MR u chorych bez przeciwwskazań do tego badania.

3. Nie zaleca się powtórnej napromieniania nawrotu miejscowego, który wystąpił w czasie pierwszego roku po pierwotnej radioterapii.

4. Planowanie w oparciu o CT wydaje się być bardzo efektywne u chorych w niższym stopniu zaawansowania raka szyjki macicy. Oczekuje się poprawy wyników leczenia u chorych w wyższym stopniu zaawansowania (FIGO III) i tych ze słabą odpowiedzią na teleradioterapię po zastosowaniu rezonansu magnetycznego do planowania BT.

5. Wprowadzono do praktyki klinicznej w ramach wieloletniego badania prospektywnego schemat podawania 10 frakcji po 4 Gy (codziennie) oraz 5 frakcji po 6 Gy (raz w tygodniu) do napromieniania VAIN, planując dawkę w systemie 3D w oparciu o CT.

6. Brachyterapia może być rozważana u pacjentek z oporną na konwencjonalne leczenie dysplazją nabłonka pochwy.

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

W 1996 roku podjęłam pracę w Zakładzie Teleradioterapii kierowanym przez prof. dr hab. n. med. Andrzeja Hliniaka i otworzyłam specjalizację z radioterapii onkologicznej. Przedmiotem moich szczególnych zainteresowań w tym czasie stało się leczenie chorych na guzy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pod opieką merytoryczną prof. dr hab. n. med. Jacka Fijutha i dr Lucyny Kęпки. Guzy OUN są niejednorodną grupą nowotworów pod względem histopatologii, rokowania i sposobu leczenia promieniami. W okresie dynamicznego rozwoju metod diagnostycznych i technik radioterapii (przechodzenia z planowania dwuwymiarowego na planowanie trójwymiarowe w oparciu o CT), koniecznością stało się podsumowanie wiedzy i doświadczeń Zakładu Teleradioterapii oraz stworzenie nowoczesnych protokołów napromieniania.

Przeprowadzono analizę wyników leczenia chorych na oponiaki mózgu [1]. Ponad połowa pacjentów przeżywała kilka lat bez nawrotu choroby. Radioterapia pozwoliła uzyskać szybką poprawę stanu sprawności neurologicznej w 43% przypadków. Czynnikiem rokowniczymi w grupie chorych operowanych z powodu oponiaka były: typ

histopatologiczny i wiek chorych, zaś stopień doszczętności zabiegu pozostawał bez wpływu na przeżycie i wyleczalność miejscową. Powyższe wyniki pokazują jak ważną rolę spełnia RT w procesie leczenia oponiaków.

Kolejną grupą poddaną analizie byli dorośli chorzy na rdzeniarka płodowego [2]. Nowotwór ten rzadko występuje u dorosłych. Wyniki leczenia napromienianiem oceniono jako niezadowalające. Problem stanowił brak dostępności do badania rezonansem magnetycznym, pozwalającym na właściwe określenie stopnia zaawansowania nowotworu przed RT. Do większości nawrotów dochodziło w ciągu pierwszych 2 lat obserwacji. Starsi chorzy mieli lepsze rokowanie. Obserwowano tendencję do dłuższego przeżycia po wznowie, gdy nawrót choroby pojawiał się późno od pierwotnego leczenia i był leczony przy użyciu cytostatyków.

Kolejna analiza dotyczyła pooperacyjnego napromieniania 158 chorych na glejaki wysokozróżnicowane (WHO GII) [3]. Dobry stan sprawności ogólnej, występowanie padaczki, długość trwania objawów nowotworu powyżej roku przed leczeniem, wiek poniżej 45 lat i makroskopowo radykalny zakres resekcji były związane z poprawą przeżycia chorych. Wznowy, z wyjątkiem jednej, wystąpiły w obszarze napromienianym.

Kolejna analiza dotyczyła oceny pooperacyjnej RT dorosłych chorych na wyściółczaka wewnątrzczaszkowego [4]. Wiek poniżej 35 roku życia okazał się silnym, korzystnym czynnikiem prognostycznym, podobnie jak wewnątrzkomorowe położenie guza. Wznowa miejscowa okazała się najczęstszą przyczyną niepowodzeń u chorych na wyściółczaka. Anaplastyczna postać wyściółczaka oraz brak radykalizmu operacyjnego nie miały wpływu na rokowanie i pozostawało ono nadal relatywnie dobre po zastosowaniu pooperacyjnego napromieniania. Stopień zróżnicowania WHO nie ma wpływu na rokowanie w tym nowotworze, szczególnie przy zastosowaniu radioterapii, co potwierdzają również niektóre późniejsze doniesienia w literaturze.

1. Kepka L, Żółciak A, Leszczyk C, Fijuth J. Role of the radiotherapy in the management of cerebral meningiomas, II Department of Radiation Oncology in MMCS Cancer Center Experience. *Nowotwory J Oncol* 2000;50:134-8
2. Żółciak A, Kepka L, Fijuth J, Leszczyk C. Survival and pattern of failure after postoperative radiation therapy for medulloblastoma in adult patients. *Nowotwory J Oncol* 2002;52:104-9.

3. Kepka L, Fijuth J, Leszczyk C, Dyttus-Cebulok K, Żółciak A. Results of postoperative radiotherapy in Low-Grade Gliomas. *Rep Practic Oncol Radiother* 2002;7:61-73
4. Żółciak A, Kepka L, Fijuth J, Leszczyk C. Intracranial Ependymoma in adult patients: results of postoperative radiotherapy. *Nowotwory J Oncol* 2003;53:47-51

Zajmowałam się także napromienianiem chorych na raka przewodu pokarmowego, szczególnie raka odbytnicy. W zakresie moich zainteresowań pozostawała jakość leczenia, odtwarzalność pól napromieniania, a także aspekty psychologiczne związane z preferencjami chorych, akceptacją metod leczenia i jakość życia chorych po leczeniu onkologicznym.

Przeprowadzono badanie analizujące wpływ napięcia mięśni miednicy na przesunięcie tkanek w tej okolicy. Zaobserwowano, że jest to częste zjawisko, zachodzące szczególnie podczas pierwszych 2-3 frakcji napromieniania, kiedy stres związany z rozpoczęciem leczenia może mieć wpływ na napięcie mięśni. Przesunięciu podlega brzeg zwieracza; wówczas osłona pola może przesłaniać objętość tarczową. Największe odchylenia w ułożeniu chorego zaobserwowano spowodowane przesunięciem wytatuowanych na skórze punktów referencyjnych w kierunku przód-tył (tzw. wysokość stołu): wartość średnia przemieszczenia wyniosła 15.3 mm, odchylenie standardowe 6.9 mm, maksymalne odchylenie 37 mm [5].

Kolejna [6] publikacja dotyczyła tematu mojej rozprawy doktorskiej pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Bujko. Przeprowadzono badanie prospektywne oceniające preferencje chorych z rakiem odbytnicy zlokalizowanym nisko, dotyczące rodzaju zabiegu operacyjnego - resekcji przedniej (RP) lub amputacji sposobem brzuszno-krzyżowym (AB-K). Wyniki onkologiczne i jakość życia po obu typach zabiegów są porównywalne, dlatego też preferencje chorego powinny decydować o sposobie leczenia pacjenta. Analizowano preferencje 60 chorych przed operacją, 65 po AB-K, 124 po RP. Druga część badania była przeprowadzona po 4 latach. Chorzy po RP wskazywali na typ zabiegu, który przebyli jako preferowany znacznie częściej niż chorzy po AB-K. Chorzy przed leczeniem i po RP, mający zdecydowane preferencje, częściej wybierali RP niż AB-K. Wyniki sugerują, że trudności życiowe występujące po RP są zwykle łatwiejsze do zaakceptowania, niż te

po AB-K. Jednak blisko połowa chorych po AB-K preferuje przebyty typ operacji. W grupie chorych po RP pacjenci z nasilonym zespołem RP wybierali częściej AB-K niż chorzy bez nasilonych objawów tego zespołu.

5. Bujko K, Czuchraniuk P, Zolciak A, Kukulowicz P, Kepka L, Bielik A. The potential impact of the tension of the pelvic muscles on set-up errors in radiotherapy for pelvic malignancies. *Acta Oncol* 2004;43:740-3.

6. Zolciak A, Bujko K, Kepka L, Oledzki J, Rutkowski A, Nowacki MP. Abdominoperineal resection or anterior resection for rectal cancer: patient preferences before and after treatment. *Colorectal Disease* 2006;8,(7):575-80.

Kolejną grupą chorych leczonych przeze mnie w Zakładzie Teleradioterapii, którzy stanowili przedmiot moich zainteresowań naukowych, byli chorzy na raka płuca. Brałam udział we współpracy z dr Lucyną Kępką w badaniach prospektywnych i retrospektywnych poddających ocenie rolę radioterapii w leczeniu chorych na raka płuca nieoperacyjnego oraz napromieniania pooperacyjnego. Zrealizowano badanie mające na celu ocenę zastosowania istniejących rekomendacji w konturowaniu grup węzłów chłonnych klatki piersiowej w praktyce klinicznej [7]. Kilku radioterapeutów i radiologów miało za zadanie konturowanie na pięciu obrazach CT stacje węzłów śródpiersia i wnęki płuca zgodnie z Atlasem Michigan. Indeks zgodności wyniósł 69%. Okazało się, że lekarze pracujący w jednym zespole konturowali obszary w sposób zbliżony. Najśłabsza powtarzalność została stwierdzona w obszarze grup węzłów chłonnych 5, 7, 10R i 10L. Stwierdzono konieczność szkolenia lekarzy w korzystaniu z Atlasu dla poprawy jego przydatności w praktyce klinicznej. Wykazano również, że w przypadku wykorzystywania techniki „slow scan” w planowaniu RT płuca, duża ruchomość oddechowa może wpływać na trudność w stosowaniu rekomendacji stworzonych z zastosowaniem tomografii spiralnej.

Kolejna praca dotyczyła oceny zjawiska niezamierzonego napromieniania (incidental irradiation) przy napromienianiu grup węzłowych w śródpiersiu i wnękach płuc w trakcie konformalnej RT NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) [8]. Wykazano, że zjawisko to wpływa na podanie dawek leczniczych w węzłach chłonnych znajdujących się poza wyznaczonym obszarem do napromieniania w przypadku

ograniczonego elektywnego napromieniania grup węzłów chłonnych, ale nie wówczas, gdy całkowicie pomijamy elektywne napromienianie. Wykazano również, że w przypadku choroby subklinicznej, konturowanie stacji węzłowych 5, 6, dolnej części 3A, 3P może nie być konieczne, ponieważ te stacje węzłowe otrzymują znaczną część napromieniania w wyniku „incidental irradiation”, gdy stacje 4R, 4L, 7 i wnęki tego samego płuca są włączone do obszaru elektywnie napromienianego. Stacje węzłowe 1 i 2 oraz części 3A i 3P położone powyżej łuku aorty nie otrzymywały dawek z „incidental irradiation”.

Ocenie poddano także rolę elektywnego napromieniania techniką konformalną węzłów chłonnych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) [9]. Materiał stanowiło 185 chorych leczonych w kolejnych badaniach prospektywnych, różniących się obszarem elektywnie napromienianych węzłów chłonnych. Wyróżniono 2 grupy o rozszerzonym i ograniczonym napromienianiu elektywnym węzłów chłonnych. Dwuletnie ryzyko izolowanej wznowy w regionalnych nie napromienianych elektywnie węzłach chłonnych, bez cech miejscowej progresji guza, wyniosło 12% i było znamienne wyższe u chorych z pierwotnie bardziej zaawansowanym zajęciem węzłów chłonnych (zmiany typu „bulky” w śródpiersiu).

7. Kepka L, Bujko K, Garmol D, Palucki J, Zolciak-Siwinska A, Guzel-Szczepiorkowska Z, Pietrzak L, Komosinska K, Sprawka A, Garbaczewska A. Delineation Variation of lymph node stations for treatment planning in lung cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*: 2007;85:450-5.

8. Kepka L, Bujko K, Zolciak-Siwinska A, Garmol D. Incidental irradiation of mediastinal and hilar lymph node stations during 3D-conformal radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2008;47:954-61.

9. Kepka L, Bujko K, Zolciak-Siwinska A. Risk of isolated nodal failure for non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with the elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) techniques-a retrospective analysis. *Acta Oncol*.2008;47:95-103.

W roku 2006 rozpoczęłam współpracę z Kliniką Ginekologii napromieniając pacjentki wiązkami zewnętrznymi. Moje zainteresowania tą tematyką sprawiły, że po 2

latach podjęłam decyzję o przeniesieniu się z Zakładu Teleradioterapii do Zakładu Brachyterapii, aby zająć się kompleksowo całym procesem napromieniania chorych na nowotwory ginekologiczne. Przeważająca część pacjentek napromienianych w Zakładzie Brachyterapii są to chore na raka szyjki macicy, stąd kolejne publikacje dotyczą głównie tego rozpoznania.

Przeprowadzono analizę retrospektywną grupy chorych na raka szyjki macicy leczonych przed 2000 rokiem z założeniem radykalnym [10,14,20,21]. Pacjentki były leczone chirurgicznie z następową radioterapią, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w obowiązującym protokole, lub wyłącznym napromienianiem. Celem badań była ocena wyników onkologicznych pacjentek leczonych w Centrum Onkologii w Warszawie oraz wyodrębnienie czynników prognostycznych w tej grupie chorych. Wyróżniamy następujące utkania histopatologiczne raka szyjki macicy: rak płaskonabłonkowy 80%, rak gruczołowy 5-20% oraz 1-2% rzadkich nowotworów, takich jak rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak gruczołowo-torbielowaty, rak jasnokomórkowy, glassy cell carcinoma, rak drobnokomórkowy. Badania przesiewowe wykazują mniejszą czułość w wykrywaniu raka gruczołowego niż płaskonabłonkowego, ponieważ ognisko pierwotne znajduje się w kanale szyjki macicy, miejscu niewidocznym i trudniej dostępnym podczas pobierania wymazu do oceny cytologicznej. Obserwuje się wzrost częstości zachorowań na raka gruczołowego, szczególnie u młodych kobiet poniżej 35 roku życia, oraz spadek zachorowań na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Z tego względu istotnym problemem stała się ocena rokowniczego znaczenia utkania histopatologicznego [10]. Porównano krzywe przeżycia za pomocą testu log-rank i wykazano różnice w przeżyciach całkowitych dla całej grupy chorych na raka płaskonabłonkowego oraz gruczołowego, jak i dla poszczególnych stopni zaawansowania za wyjątkiem FIGO II. W wyniku analizy wieloczynnikowej wykazano, że niezależnie od innych czynników, typ histopatologiczny raka ma wpływ na długość czasu przeżycia bezobjawowego oraz całkowitego. Chore na raka gruczołowego mają istotnie większe ryzyko zgonu niż chore na raka płaskonabłonkowego (współczynnik ryzyka 1.85) oraz większe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby (współczynnik ryzyka 1.65). Dalszym kierunkiem badań powinno być poszukiwanie skuteczniejszego leczenia systemowego dla chorych na gruczołowego raka szyjki macicy.

Kolejnej analizie poddano grupę chorych na raka płaskonabłonkowego lub gruczołowego szyjki macicy w stopniu zaawansowania IB leczonych chirurgicznie i uzupełniająco napromienianych zgodnie ze wskazaniami protokołu [22]. W trakcie kwalifikacji do uzupełniającej pooperacyjnej radioterapii uwzględniano występowanie takich czynników ryzyka nawrotu jak: obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, pozytywny lub niewystarczający margines chirurgiczny, obecność nacieków w przymaciczach, stopień dojrzałości histopatologicznej nowotworu i głębokość naciekania szyjki macicy. Pięcioletnie przeżycia całkowite oraz przeżycia bez nawrotu choroby wyniosły odpowiednio 96% i 79% dla raków płaskonabłonkowych, oraz 65% i 60% dla raków gruczołowych. Również 10-letnie przeżycia różniły się w sposób znamieny statystycznie na korzyść raka płaskonabłonkowego. Wyniki te potwierdzają, że gruczołowa postać raka jest czynnikiem rokowniczym negatywnym, pomimo zastosowania leczenia chirurgicznego.

W kolejnym badaniu, niezależnie od innych czynników kliniczno-patologicznych wykazano wpływ wielkości guza nowotworowego szyjki macicy przed rozpoczęciem leczenia na przeżycia całkowite. Współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 1.7 u chorych z guzem powyżej 3 cm w porównaniu z guzem do 3 cm; nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na przeżycia wolne od nawrotu choroby [14]. Pięcioletnie przeżycia całkowite u chorych, u których guz nie przekraczał 3 cm wyniosły 75%, natomiast u chorych z guzami powyżej 3 cm - 55%. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa, wielkość guza jest związana z ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych, ryzykiem nawrotu miejscowego, oraz długością przeżycia całkowitego. W omawianym badaniu potwierdzono również wpływ stopnia zaawansowania FIGO na odsetek przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od nawrotu choroby u chorych na raka płaskonabłonkowego.

Stan sprawności ogólnej chorych onkologicznych ocenia się najczęściej przy użyciu skali Karnofsky' ego lub Zubroda (WHO). Pogorszenie stanu sprawności ogólnej może wskazywać na bardziej agresywny typ raka. W literaturze udowodniono, że wskaźnik chorób współistniejących u kobiet z rakiem miejscowo zaawansowanym w podeszłym wieku, stan sprawności ogólnej oraz wielkość guza stanowią silniejszy czynnik rokowniczy niż stopień zaawansowania klinicznego FIGO. Stan sprawności

ogólnej jest szczególnie istotny dla podjęcia decyzji o leczeniu cytostatykami chorych w IV stopniu zaawansowania. Ocenie poddano grupę chorych na raka gruczołowego szyjki macicy i wykazano statystycznie znamieny związek pomiędzy stanem sprawności ogólnej, ocenianym w skali WHO 1-3 vs 0, a przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od nawrotu choroby [21]. W przypadku chorych na raka płaskonabłonkowego nie wykazano statystycznie znamienego wpływu stanu sprawności ogólnej chorych na przeżycia. Podsumowując, stan sprawności ogólnej chorych z rakiem gruczołowym szyjki macicy stanowi ważny czynnik rokowniczy, który może okazać się pomocny w kwalifikowaniu pacjentek do odpowiedniej metody leczenia.

Związek pomiędzy anemią a wynikami radioterapii chorych na zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy jest znany. Przeprowadzono analizę wieloczynnikową, badając wpływ poziomu hemoglobiny (Hg) przed leczeniem na wyniki onkologiczne. Niezależnie od innych czynników klinicznych i histopatologicznych, poziom Hg przed leczeniem ≥ 13 mg/ml vs < 13 mg/ml u chorych z rakiem płaskonabłonkowym miał wpływ znamieny statystycznie na przeżycia całkowite (współczynnik ryzyka 0.6) [20]. Powyższej zależności nie obserwowano u chorych na raka gruczołowego. Poziom Hg 10 mg/ml miał wpływ na przeżycia wolne od nawrotu choroby u chorych na raka płaskonabłonkowego, ale pozostawał bez wpływu na przeżycia całkowite. Wyniki badań dostępne w literaturze nie są również rozstrzygające. Problem niedokrwistości u chorych na raka szyjki macicy jest ważny ze względu na znaczną częstotliwość jej występowania, spowodowaną zarówno krwawieniem z guza, jak i powikłaniem leczenia wskutek napromieniania szpiku kostnego oraz jego uszkodzenia przez chemioterapię (cisplatyna). Warto podkreślić, że komórki hipoksyczne są promieniooporne. Niektórzy autorzy uważają, że poziom Hg poniżej 10 mg/ml jest wskazaniem do przetoczenia krwi, ale lecząc anemię wpływamy na stan sprawności ogólnej chorej, a nie na poprawę odsetka przeżyć całkowitych. Poza tym przetaczanie krwi jest również przedmiotem kontrowersji, ponieważ jest przyczyną immunosupresji. Dodatkowo, stymulowanie erytropoezy przez stosowanie czynników wzrostu podnosi ryzyko zakrzepicy i zgonu. Może także hamować apoptozę komórek raka poprzez wpływ na ich proliferację i

migrację, ponieważ znajdują się na nich receptory dla erytropoetyny. Poziom Hg uważa się za biologiczny marker agresywności raka.

W 2010 roku, przejęłam w Zakładzie Brachyterapii odpowiedzialność za leczenie chorych na nowotwory ginekologiczne. Zmiana systemu planowania BT z dwuwymiarowego na trójwymiarowy, spowodowała konieczność opracowania nowych protokołów leczenia obowiązujących w Zakładzie Brachyterapii w Warszawie. Opublikowano pracę, w której przedstawione zostały zasady obowiązujące współcześnie podczas leczenia BT HDR u chorych na raka szyjki macicy. Opisano zasady planowania w systemie dwuwymiarowym, stosowanym nadal przez wiele ośrodków onkologicznych, oraz planowania trójwymiarowego, na podstawie rezonansu magnetycznego. Zaproponowano modyfikację rekomendacji GEC-ESTRO dla potrzeb planowania w oparciu o tomografię komputerową. Zdefiniowano obszary terapeutyczne HR-CTV, IR-CTV, opisano dopuszczalne dawki dla narządów krytycznych. Na podstawie własnych doświadczeń opracowano wskazania i ograniczenia w zastosowaniu aplikacji śródkankowych i śródjamowych [11]. W założeniu praca ta miała być kompendium podstawowej wiedzy dla lekarza brachyterapeuty, napisana w języku polskim i upraszczająca praktykę kliniczną młodym lekarzom.

Jedną z metod służących potencjalnie poprawie wyleczeń miejscowych była śródkankowa hipertermia oceniana w Zakładzie Brachyterapii w ramach badania prospektywnego pod kierownictwem dr n. med. Norberta Piotrkowicza. Powstały 2 publikacje dotyczące tego zagadnienia - badanie I i III fazy [13,16]. W badaniu prospektywnym I fazy oceniono śródkankową hipertermię skojarzoną ze śródkankową BT HDR jako metodę dobrze tolerowaną przez chore i pozostającą bez wpływu na wczesne i późne odczyny popromienne. Wyniki leczenia okazały się zachęcające, pomimo, że napromieniano w skojarzeniu z nagrzewaniem pacjentki ze słabą odpowiedzią na radiochemioterapię. W kontekście obiecujących wyników badania I fazy oraz doniesień z piśmiennictwa, szczególnie holenderskich (prace J. Van der Zee), przeprowadzono badanie III fazy oceniające wpływ hipertermii skojarzonej ze śródkankową BT na wyniki leczenia i jego toksyczność u chorych na zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy po zastosowaniu radiochemioterapii. Hipertermia okazała się metodą dobrze tolerowaną i pozostawała bez wpływu na wczesne i późne odczyny

popromienne. Po zastosowaniu skojarzonej śródkankowej hipertermii ze śródkankową brachyterapią nie obserwowano poprawy odsetka wyleczeń miejscowych i przeżyć wolnych od nawrotu choroby.

Wyzwaniem dla radioterapeuty jest powtórne napromienianie w tym samym obszarze. Zebrano piśmiennictwo dotyczące opcji terapeutycznych dla nawrotowego raka szyjki macicy. Napisano pracę poglądową [12] opisującą to zagadnienie. U prawie połowy chorych leczonych radykalnie dochodzi do nawrotu choroby w obrębie narządu rodno, okolicznych węzłach chłonnych, a także do przerzutów odległych. Postępowanie u tych chorych jest trudnym zagadnieniem terapeutycznym w zakresie ginekologii onkologicznej. Istnieje niewielki odsetek nawrotów, które zlokalizowane są wyłącznie w narządzie rodny, u których zastosowanie odpowiedniego leczenia daje szansę na trwałe wyleczenie, ale również wysokie ryzyko obniżenia jakości życia w konsekwencji leczenia chirurgicznego lub napromieniania. Przedmiotem analizy były opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w tej grupie chorych. Po dokonaniu przeglądu piśmiennictwa, które okazało się stosunkowo ubogie, dostrzeżono potrzebę dokonania analizy wyników leczenia BT w COI u chorych powtórnie napromienianych na narząd rodny. Wyniki tego badania zostały opublikowane i wchodzi w skład osiągnięcia naukowego opisanego powyżej.

Tematem moich zainteresowań pozostają również stosunkowo rzadkie nowotwory, takie jak glassy cell carcinoma szyjki macicy [18]. Kryteria rozpoznania histopatologicznego powstały w oparciu o definicję Glucksmanna i Cherry w 1956 roku. Ten typ nowotworu występuje w 1-5% pośród raków szyjki macicy, ale wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem z powodu szybkiego wzrostu guza i pojawiania się w krótkim czasie przerzutów odległych. Dokonano przeglądu piśmiennictwa w celu określenia najlepszej metody leczenia. Wymagana jest przed leczeniem diagnostyka w kierunku wykrycia przerzutów odległych. Pacjentki we wczesnym stopniu zaawansowania powinny być operowane poprzez usunięcie macicy z przydatkami oraz limfadenektomię biodrowo-zastonową, a następnie po stwierdzeniu choćby jednej cechy ryzyka nawrotu w protokole histopatologicznym, należy zastosować adjuwantową radiochemioterapię. W przypadku nieoperacyjności, leczenie polega na neoadjuwantowej chemioterapii lub radiochemioterapii w celu uzyskania regresji

pozwalającej na wykonanie zabiegu chirurgicznego, jako metody preferowanej w tym rozpoznaniu histopatologicznym.

10. J. Jońska-Gmyrek, L. Gmyrek, Lindner B, Krynicki R, Staniaszek J, Bidziński M, A. Żółciak-Siwińska, Bujko K. Rokownicze znaczenie utkania histopatologicznego u chorych na raka szyjki macicy. *Ginekol Pol* 2010;81:668-73.

11. Żółciak-Siwińska A, Jońska-Gmyrek J, Staniaszek J, Kawczyńska M, Kulik A. Brachyterapia o wysokiej mocy dawki u chorych na raka szyjki macicy. *Curr Gynecol Oncol* 2011;9:264-71.

12. Żółciak-Siwińska A, Jońska-Gmyrek J, Socha J. Recurrent cervical cancer-therapeutic options. *Ginekol Pol* 2012;83:527-31.

13. Żółciak-Siwińska A, Jońska-Gmyrek J, Staniaszek J, Piotrkowicz N, Michalski W. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy: a phase I study. *Int J Hyperthermia* 2012;28:715-20.

14. Jońska-Gmyrek J, Żółciak-Siwińska A, Gmyrek L, Staniaszek J, Lindner B, Andrzejuk J. Wpływ wielkości guza nowotworowego na wyniki leczenia chorych na raka szyjki macicy. *Ginecol Pol* 2012;83:576-80.

15. Jońska-Gmyrek J, Bobkiewicz P, Gmyrek L, Żółciak-Siwińska A, Lindner B, Staniaszek J. Rak sromu z komórek Merla – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Ginekol Pol* 2013;84:385-9.

16. Żółciak-Siwińska A, Piotrkowicz N, Jońska-Gmyrek J, Nicke-Psikuta M, Michalski W, Kawczyńska M, Bijok M, Bujko K. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy – a phase III study. *Radiother Oncol* 2013;109:194-9.

17. Jońska-Gmyrek J, Bakula-Zalewska E, Gałdecki J, Żółciak-Siwińska A, Gmyrek L. Pierwotny naczyniakomięsak piersi u chorej po menopauzie: prezentacja przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Przegląd Menopauzalny* 2013;175:438-41.

18. Żółciak-Siwińska A, Jońska-Gmyrek J. Glassy cell carcinoma of the cervix: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;179:232-5.

19. Gmyrek L, Jońska Gmyrek J, Żółciak-Siwińska A. Terapeutyczna wartość wycięcia węzłów chłonnych u chorych leczonych z powodu raka jajnika. Ginekol Pol 2014;85:788-91.

20. Jonska-Gmyrek J, Zolciak-Siwinska A, Gmyrek L. The prognostic value of hemoglobin level in cervical cancer patients. Gineco.eu 2015;11:84-86.

21. Żółciak-Siwińska A, Jońska-Gmyrek J, Gmyrek L. Rokownicze znaczenie stanu ogólnego WHO u chorych na raka szyjki macicy. Curr Gynecol Oncol 2015;13:93-8.

22. Jonska-Gmyrek J, Zolciak-Siwinska A, Gmyrek L. Can the histopathology influence the outcome of early-stage cervical cancer? Eur J Gynaecol Oncol 2016;2:178-81.

6. POZOSTAŁE INFORMACJE

a) Publikacje w czasopismach naukowych łącznie:

- 21 prac oryginalnych
- 2 prace przeglądowe
- 2 prace kazuistyczne

W tym przed uzyskaniem stopnia doktora:

- 6 prac oryginalnych

IF – 1.884

MNiSzW: 31

IC: 62.44

Po uzyskaniu stopnia doktora /bez prac wskazanych w osiągnięciu/

- 10 prac oryginalnych
- 2 prace kazuistyczne
- 4 prace poglądowe

IF: 22.871

MNiSzW: 269

IC: 177.64

Łączny współczynnik wpływu (IF-Impact Factor): 34.686

Punkty MNiSZW: 405

IC: 240.08

Liczba cytowań wg Web of Science (do dnia 26.08.2016): 75

Index H: 4

Liczba cytowań według Scopus: 89

Dr n. med. Agnieszka Żółciak-Siwińska