

Walentyna KOŻUCH-GDAK

**Dynamika zmian obrazu krwi obwodowej w czasie radykalnego leczenia
napromienianiem chorych na raka szyjki macicy**

Динамика изменений картины периферической крови при радикальном
лечении облучением больных карциномой шейки матки

Dynamics of Changes in the Status of Peripheral Blood in Patients with Cervical
Cancer During Radical Irradiation

Jednym z typowych odczynów popromiennych w radioterapii raka szyjki macicy są zaburzenia czynności układu krwiotwórczego, przejawiające się najprościej zmianami obrazu morfologicznego krwi obwodowej. W praktyce klinicznej obserwuje się zmiany w obrazie krwi obwodowej w przebiegu napromieniania, narastające wraz z wielkością podanej dawki. Celem pracy jest próba korelacji zmian obrazu morfologicznego krwi obwodowej z narastaniem obciążenia napromienianiem, wyrażanego całkowitą dawką pochłoniętą.

MATERIAŁ I METODYKA

Materiał badań stanowiło 109 chorych na raka szyjki macicy, leczonych wyłącznie energią promienistą w Onkologicznym Specjalistycznym ZOZ w Lublinie w latach 1975—1977. Chore te nie były uprzednio leczone z powodu choroby nowotworowej, a napromienianie traktowano jako postępowanie radykalne. Metodę leczenia opisano w innej publikacji (5).

Badania obrazu krwi obwodowej, oznaczenia hemoglobiny i objętości krwinek czerwonych wykonywano u chorych przed leczeniem oraz w odstępach tygodniowych w trakcie napromieniania. W ocenie układu czerwokrwińkowego chorych przed leczeniem przyjęto arbitralnie liczbę krwinek czerwonych niższą od 4 000 000 w 1 mm³ krwi i (lub) zawartość hemoglobiny niższą od 12 g%, jako świadczące o niedokrwistości. Zgodnie z tym niedokrwistość przed leczeniem stwierdzono u 60 chorych (55% całej grupy).

W oparciu o indywidualną dokumentację leczenia napromienianiem i wyniki badań krwi obwodowej zestawiano dla każdej z chorych aktualne zapisy całkowitej dawki pochłoniętej (c.d.p.), wyliczonej ze wzorów Maynorda i Busha (3), w korelacji z odpowiadającymi datą wynikami badań hematologicznych. Wpływ narastającej w przebiegu leczenia c.d.p. na obraz krwi obwodowej analizowano na podstawie średnich wartości: liczby krwinek czerwonych, zawartości hemoglobiny, objętości masy krwinek czerwonych w stosunku do osocza, liczby krwinek białych, liczby granulocytów obojętnochłonnych, liczby limfocytów. Skorelowane z wielkościami c.d.p. wartości hematologiczne w postaci ich średnich poddano analizie statystycznej testem istotności Studenta (7). Dla oceny istotności różnic pomiędzy średnimi przyjęto 5% ryzyko błędu ($t_{0,05}$).

WYNIKI

Celem oceny wpływu narastającej w przebiegu leczenia c.d.p. na obraz krwi obwodowej chorych przyjęto zakresy dawki w granicach: 10—15 MgR, 15—20 MgR, 20—25 MgR, 25—30 MgR i powyżej 30 MgR. Wyniki badań hematologicznych w korelacji z obciążeniem chorych c.d.p. w odpowiednich przedziałach wielkości zestawiono w tab. 1—6.

Tab. 1. Krwinki czerwone (chore bez niedokrwistości przed leczeniem)
Red blood cells (patients without anaemia before treatment)

C.d.p. MgR	Liczba prób	Średnia liczba krwinek w 1 mm ³ mln	Warian- cja	Odsetek wartości początkowej %	Istotność różnicy średnich
0	49	4,31	0,10	100	-
10-15	48	4,08	0,04	95	jest
15-20	40	4,00	0,12	93	brak
20-25	29	4,03	0,12	93	brak
25-30	32	3,99	0,12	93	brak
30	17	3,93	0,11	91	brak

Tab. 2. Hemoglobina (chore bez niedokrwistości przed leczeniem)
Hemoglobin (patients without anaemia before treatment)

C.d.p. MgR	Liczba prób	Średnia wartość g%	Warian- cja	Odsetek wartości początkowej %	Istotność różnicy średnich
0	49	13,1	2,56	100	-
10-15	43	12,0	3,30	92	jest
15-20	40	11,9	3,51	91	brak
20-25	29	12,2	3,45	93	brak
25-30	32	12,1	1,33	92	brak
30	17	11,7	1,75	89	brak

Tab. 3. Hematokryt (chore bez niedokrwistości przed leczeniem)
Hematocrit (patients without anaemia before treatment)

C.d.p. MgR	Liczba prób	Średnia wartość	Wariancja	Odsetek wartości początkowej %	Istotność różnicy średnich
0	49	44	59	100	-
10-15	48	41	63	93	brak
15-20	39	40	51	91	brak
20-25	30	41	32	93	brak
25-30	32	40	58	91	brak
30	17	39	74	89	brak

Tab. 4. Krwinki białe — Leukocytes

C.d.p. MgR	Liczba prób	Średnia liczba krwinek w 1 mm ³ tys.	Wariancja	Odsetek wartości początkowej %	Istotność różnicy średnich
0	109	6,65	4,47	100	-
10-15	107	5,30	3,21	80	jest
15-20	90	4,90	4,12	74	brak
20-25	70	4,70	1,61	71	brak
25-30	60	4,55	2,83	68	jest
30	31	4,21	1,17	63	brak

Tab. 5. Granulocyty obojętnochłonne — Neutrophilic granulocytes

C.d.p. MgR	Liczba prób	Średnia liczba krwinek w 1 mm ³ tys.	Wariancja	Odsetek wartości początkowej %	Istotność różnicy średnich
0	109	4,18	2,35	100	-
10-15	107	3,70	2,26	89	jest
15-20	91	3,39	2,28	81	brak
20-25	70	3,23	0,97	77	jest
25-30	60	3,08	1,77	74	brak
30	31	2,88	0,72	69	brak

Tab. 6. Limfocyty — Lymphocytes

C.d.p. MgR	Liczba prób	Średnia liczba krwinek w 1 mm ³ tys.	Wariancja	Odsetek wartości początkowej %	Istotność różnicy średnich
0	109	2,00	0,37	100	-
10-15	107	1,19	0,31	60	jest
15-20	91	1,09	0,34	55	brak
20-25	70	1,06	0,24	53	brak
25-30	61	1,00	0,25	50	jest
30	31	0,99	0,20	50	brak

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Spadek liczby krwinek czerwonych i poziomu hemoglobiny w toku leczenia napromienianiem z powodu raka szyjki macicy jest przedmiotem kontrowersji. Wielu autorów neguje występowanie takich ubytków lub potwierdza je sporadycznie (1, 4, 11). W materiale własnym stwierdzono tylko w początkowym etapie napromieniania (c.d.p. = 10—15 MgR) statystycznie znamienne spadek liczby krwinek czerwonych o ok. 5% i poziomu hemoglobiny o ok. 8% w grupie chorych rozpoczynających leczenie bez niedokrwistości. Podobne obserwacje poczynił P e s z y n s k i (8).

Jeżeli chodzi o rozbieżność poglądów na zachowanie się liczebności krwinek czerwonych i poziomu hemoglobiny, to istotną rolę, jak się wydaje, odgrywa stan krwi chorych przed podjęciem leczenia. Liczni autorzy odnotowują niedokrwistość u określonego odsetka chorych na raka szyjki macicy (8, 10, 11, 12), powodowaną oddziaływaniem samego nowotworu (krwawienia, wpływ toksyczny). Niedokrwistość, częstsza w zaawansowanych stadiach choroby, według różnych autorów dotyczy 7—63% chorych, zależnie od przyjętych za normalne wartości hematologicznych.

W grupie własnych chorych z niedokrwistością przed leczeniem nie stwierdzono statystycznie znamiennego obniżenia liczby krwinek czerwonych i poziomu hemoglobiny w przebiegu napromieniania. Jak się wydaje, niezmienna liczebność krwinek czerwonych i stały poziom hemoglobiny tej grupy chorych jest wynikiem uprzedniego pobudzenia procesów odnowy w szpiku, wywołanego ubytkami krwi, co może maskować wczesne uszkodzenie układu krwiotwórczego energią promienistą.

W świetle wyników badań własnych u chorych bez niedokrwistości, leczonych napromienianiem z powodu raka szyjki macicy, można oczekiwać nieznacznego spadku liczby krwinek czerwonych i poziomu hemoglobiny po początkowym etapie teleterapii Co⁶⁰. W dalszych etapach leczenia nie stwierdza się już istotnych zmian. U chorych z niedokrwistością napromienianie nie wiąże się z istotnym spadkiem liczby krwinek czerwonych i poziomu hemoglobiny, przynajmniej w czasie leczenia.

Stosunek objętości krwinek czerwonych do osocza nie ulega w toku napromieniania istotnym statystycznie zmianom, zarówno u chorych z niedokrwistością, jak i bez niej.

Spadek liczby krwinek białych w przebiegu leczenia napromienianiem raka szyjki macicy podkreślają zgodnie autorzy śledzący obrazy krwi obwodowej w tych przypadkach (1, 2, 4, 6, 8, 10, 11). Tak np. F o d o r (2) stwierdził w przebiegu leczenia radem i promieniami Roentgena spadek liczby krwinek białych o 34% i podał, że S c h m i d t i M e y e r obserwowali spadek o 35% przy leczeniu radem i teleterapią Co⁶⁰.

Na materiale własnym wykazano dwufazowy, statystycznie znamienny, spadek liczby krwinek białych: w pierwszym etapie leczenia (c.d.p. = 10—15 MgR) średnio o 20% i w końcowym etapie leczenia (c.d.p. = 25—30 MgR) średnio o 32% od wartości wyjściowych.

W obrębie krwinek białych największe ubytki dotyczą limfocytów. Fodor (2) stwierdził spadek liczby limfocytów o 46%, a Płużańska i wsp. (9) o 52% od wartości wyjściowych. Na materiale własnym wykazano dwufazowy, statystycznie znamienny, spadek liczby limfocytów: w pierwszym etapie leczenia średnio o 40% i w etapie końcowym średnio o 50% od wartości wyjściowych.

Układ granulocytów wykazuje nieco większą odporność na promieniowanie. Fodor (2) stwierdził spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych w przebiegu leczenia o 38%. Na materiale własnym wykazano dwufazowy, statystycznie znamienny, spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych: w pierwszym etapie leczenia średnio o 11% i w etapie pośrednim średnio o 23% od wartości wyjściowych.

Wyniki badań dają podstawę do stwierdzenia, że w toku leczenia napromienianiem z powodu raka szyjki macicy występują wyraźne ubytki liczby limfocytów i granulocytów obojętnochłonnych, obserwowane wiarygodnie już w pierwszym etapie leczenia i pogłębiające się w miarę narastania c.d.p.

Wnioski

1. Stwierdzono różnicę w oddziaływaniu układu czerwonekrwinkowego na leczenie energią promienistą u chorych na raka szyjki macicy w zależności od stanu obrazu krwi obwodowej przed podjęciem napromieniania. Istotne statystycznie zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i poziomu hemoglobiny wykazano jedynie w grupie chorych bez niedokrwistości przed leczeniem i tylko w początkowej fazie napromieniania.

2. W obrębie układu białokrwinkowego obserwowano statystycznie znamienne spadki liczby limfocytów i granulocytów obojętnochłonnych, narastające w przebiegu leczenia napromienianiem.

PIŚMIENNICTWO

1. Chone B.: Hematologische Funktionsdiagnostik in der Radiologie. Urban u. Schwarzenberg, München—Berlin—Wien 1974.
2. Fodor J.: Die Auswertung des peripheren Blutbildes mit dem t-Test (Student-Probe) während einer Bestrahlungsserie über mehrere Felder. Strahlentherapie 146 (6), 671, 1973.

3. Hine G. J., Brownell G. L.: Radiation Dosimetry. Academic Press Inc. Publishers, New York 1956.
4. Kholin V. V.: Concerning the Changes in the White Cell Content in Patients with Cancer of the Cervix Uteri in the Radiation Therapy. Wopr. Onkol. 1, 32, 1969.
5. Kożuch-Gdak W.: Obciążenie chorych całkowitą dawką pochłoniętą w przebiegu leczenia napromienianiem (Ra^{226} i Co^{60}) z powodu raka szyjki macicy. Porównanie 3 technik napromieniania z pól zewnętrznymi. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, sectio D 40, 67, 1985.
6. Nowakowski W., Leszczyk T.: Teleradioterapia zaawansowanych przypadków raka szyjki macicy. Nowotwory 4, 325, 1976.
7. Oktała W.: Elementy statystyki matematycznej i metodyka doświadczalnictwa. PWN, Warszawa 1977.
8. Pęszyński J.: Zależność nasilenia zmian obrazu krwi obwodowej od dawki łącznej promieniowania jonizującego w przebiegu leczenia z powodu raka szyjki macicy. Rozprawa doktorska, AM, Lublin 1963.
9. Płużańska A. i wsp.: Wczesny wpływ leczenia promieniami γ radu i kobaltu-60 na proporcje i bezwzględną liczbę limfocytów T i B we krwi obwodowej kobiet z rakiem szyjki macicy. Nowotwory 3, 225, 1977.
10. Solodkaya V. V.: Peripheral Blood in Patients with Cervical Cancer in Radiotherapy. Wopr. Onkol. 7, 98, 1974.
11. Weishaar J., Losgar W.: Klinische Beobachtungen bei der Bestrahlung von Patientinnen mit Kollumkarzinom unter besonderer Berücksichtigung von Blutstatus und Gewicht. Strahlentherapie 4, 538, 1962.
12. Wiczorkiewicz A. i wsp.: Powikłania popromienne po leczeniu raka szyjki macicy oraz wpływ stanu ogólnego przed leczeniem na przeżycie, według materiału Instytutu Onkologii w Gliwicach. Nowotwory 2, 131, 1962.

Otrzymano 20 VI 1984.

РЕЗЮМЕ

У 109 больных карциномой шейки матки исследовано состояние периферической крови в ходе лечения облучением (брахитерапия Ra^{226} и телетерапия Co^{60}). Обнаружено уменьшение числа красных кровяных шариков и понижение уровня гемоглобина у тех больных, у которых до лечения не выступало малокровие. В системе белых кровяных шариков замечено уменьшение числа лимфоцитов и нейтрофилов, углубляющееся в ходе лечения.

SUMMARY

In the group of 109 patients with cervical cancer there was being investigated the status of peripheral blood in course of irradiation (brachytherapy Ra^{226} and teletherapy Co^{60}). It was found that the diminishing of the red blood cell count and of hemoglobin level occurred only in patients who had not anaemia before treatment. Within the limits of the white cell system there was observed a reduction of lymphocytes and neutrophils which was continued during the treatment course.