

## Dawki tolerancji dla narządów krytycznych w radioterapii chorych na raka głowy i szyi

Marcin Hutnik, Krzysztof Składowski, Andrzej Wygoda,  
Tomasz Rutkowski, Bolesław Pilecki

Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat dawek tolerancji dla narządów krytycznych regionu głowy i szyi na promieniowanie jonizujące. Wiedza ta ma kluczowe znaczenie dla radioterapeuty w procesie planowania i realizacji leczenia promieniami złośliwych nowotworów mózgu, podstawy czaszki, oka i oczodołu, masywu nosowo-szczękowo-sitowego, jamy ustnej, gardła, krtani, dużych gruczołów ślinowych, tarczycy i węzłów chłonnych szyi przy użyciu nowoczesnych technik, takich jak IMRT (*Intensity-Modulated Radiation Therapy*)/IGRT (*Image-Guided Radiation Therapy*), tomoterapia, radioterapia stereotaktyczna i radiochirurgia.

### Tolerance doses of critical organs in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy

The aim of this paper is to present the current state of knowledge in the area of tolerance of ionizing radiation doses, in relation to critical organs of the head and neck. This knowledge is of crucial importance for a radiotherapist who is planning and performing irradiation treatment of malignant neoplasms of the skull base, eyeball and orbit, naso-maxillary-ethmoid prominence, oral cavity, pharynx, larynx, large salivary glands, thyroid gland, and cervical lymph nodes. This diagnostic and therapeutic process involves the use of some modern techniques such as IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*), IGRT (*Image Guided Radiation Therapy*), tomotherapy, stereotactic radiotherapy and radiosurgery.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 1: 35–47

**Słowa kluczowe:** dawki tolerancji narządów krytycznych, radioterapia chorych na raka głowy i szyi

**Key words:** organ at risk doses, radiotherapy of the head and neck cancer

### Wstęp

Współczesna radioterapia wykorzystuje różnorodne techniki podawania promieniowania oraz różnorodne dawki jego frakcjonowania. Radioterapia konformalna rozumiana zarówno w formie podstawowej (z jednorodnym poprzecznym profilem wiązki i niskim gradientem spadku dawki wynikającym z głębokości jej penetracji, *3-Dimensional Conformal Radiotherapy* — 3D-CRT), jak i w formie IMRT (gdzie profil wiązki jest zmienny, co powoduje wysoki gradient spadku dawki), odnosi się z reguły do napromieniania dużych objętości tarczowych (*Target Volumes* — TV). Ich napromienianie wymaga zastosowania kilku, kilkunastu

wiązek promieniowania fotonowego podczas podawania kilkudziesięciu dawek frakcyjnych, tak że większość narządów krytycznych (*Organ at Risk* — OAR) zlokalizowanych w regionie występowania TV absorbuje z reguły istotną dawkę całkowitą. W przypadku zastosowania szczególnych technik radioterapii, takich jak tomoterapia czy RapidArc™, dawka ta dotyczy wszystkich OAR zlokalizowanych w promieniu obrotu głowicy aparatu.

Wszystkie techniki konformalne znajdują szerokie zastosowanie w leczeniu promieniami chorych na nowotwory regionu głowy i szyi. Niezależnie od tego, czy ma ono charakter definitywny czy uzupełniający, dotyczy najczęściej

guza pierwotnego i układu chłonnego szyi i mamy wtedy do czynienia z koniecznością ochrony wielu OAR. Na przykład podczas leczenia raka nosowej części gardła narażone na promieniowanie są: mózgowie, szyjna część rdzenia kręgowego, niemal wszystkie narządy zmysłów (wzroku, słuchu, powonienia, smaku, równowagi), duże i małe gruczoły ślinowe, żuchwa i stawy skroniowo-żuchwowe, gruczoły wydzielania wewnętrznego — przysadka mózgowa i tarczyca oraz narządy uczestniczące w realizacji głosu (krtań, język) oraz połykania (język, gardło i przełyk). Powoduje to, że w procedurze akceptacji planu 3D-CRT, IMRT itd. należy sprawdzić, czy wszystkie narażone OAR zostały wzięte pod uwagę (zakonturowane) i dokonać analizy histogramu osobno w każdym z nich, opierając się na odpowiednim kryterium (ponieważ absorbowane w nich dawki są niejednorodne) — dawce maksymalnej w OAR szeregowych i dawce średniej, środkowej i modalnej w — OAR równoległych.

Radioterapia stereotaktyczna (*Stereotactic Radiation Therapy* — SRT) dotyczy najczęściej małych TV i polega na podaniu jednej (radiochirurgia) lub kilku dawek promieniowania (frakcjonowana SRT). Sytuacja taka powoduje, że istotnie narażone na promieniowanie są tylko OAR położone w bezpośrednim sąsiedztwie TV. Ponieważ radiochirurgia i frakcjonowana SRT wykorzystują dawki dużo wyższe niż frakcje stosowane w radioterapii 3D-CRT i IMRT, tj. 1,8–2,2 Gy, zatem procedura akceptacji planu takiego napromieniania musi być uzupełniona o analizę dawek równoważnych biologicznie. Zasada ta dotyczy też akceptacji planów leczenia aparatem CyberKnife™, gdzie podawana jest za pomocą robota wielka liczba mikrowiązek promieniowania fotonowego.

W 1968 roku Rubin i Cassarett opublikowali fundamentalną pracę [1], w której przedstawili dawki tolerancji dla 5% (TD5/5) i 50% (TD50/5) ryzyka wystąpienia późnych odczynów popromiennych w ciągu 5-letniego okresu obserwacji po leczeniu promieniami. W erze radioterapii dwuwymiarowej (2D) dawki te były powszechnie stosowane w codziennej praktyce lekarskiej.

Wykorzystywane od około 20 lat nowoczesne trójwymiarowe (3D) techniki radioterapii umożliwiły dokładną ilościową ocenę objętości narządów otrzymujących określoną dawkę promieniowania. Graficznym przedstawieniem tej zależności jest histogram dawka-objętość. Na osi odciętych histogramu odkłada się wartość dawek, a na osi rzędnych — objętość danego narządu. Takie zobrazowanie nazwano w literaturze angielskiej *Dose-Volume Histogram* — DVH.

W 1991 roku Emami i wsp. opublikowali pracę [2], w której dawki tolerancji TD5/5 i TD50/5 zostały określone w zależności od objętości napromienianego narządu (dawki tolerancji dla 1/3 objętości, 2/3 objętości lub dla całego narządu). Wartości przedstawionych przez autorów dawek tolerancji oparte były na przeglądzie ówczesnej literatury medycznej oraz opinii ekspertów z dziedziny radioterapii (tab. I).

W roku 2007 Milano i wsp. przedstawili przegląd opublikowanych w literaturze danych klinicznych na temat ryzyka późnych powikłań popromiennych w zależności od parametru VX (tab. II) [3]. Parametr VX oznacza objętość danego narządu (zazwyczaj w procentach) otrzymującą dawkę promieniowania większą niż X Gy. Przykładowo: dla płuca powszechnie stosowany jest parametr V20 (%), który oznacza objętość płuca otrzymującą dawkę co najmniej 20 Gy (lub innymi słowy objętość płuca objętą izodozą 20 Gy).

Jednym z najnowszych podsumowań aktualnej wiedzy na temat ryzyka powikłań popromiennych w tkankach zdrowych jest analiza QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effect in the Clinic*) opublikowana w 2010 roku (tab. III) [4].

### **Ośrodkowy układ nerwowy (OUN)**

Następstwa radioterapii w OUN dzieli się na ostre, podostre i późne. Radioterapia frakcjonowana rzadko wywołuje jawne klinicznie następstwa ostre, nawet w przypadkach eskalacji dawki całkowitej do 70–80 Gy. Ostрым następstwem leczenia promieniami jest przejściowe nasilenie objawów neurologicznych, związane najpewniej z narastaniem obrzęku w okolicy guza nowotworowego po podaniu pierwszych frakcji leczenia. Typowym następstwem typu podostrego jest zespół Lhermitte'a. Pojawia się on w okresie od 1 miesiąca do 6 miesięcy od zakończenia radioterapii. Objawami zespołu są parestezje (mrowienia i drętwienia) odczuwane w obrębie kręgosłupa i kończyn. Parestezje nasilają się przy zginaniu głowy do przodu. Objawy zespołu ustępują samoistnie i nie wymagają leczenia. Przyczyna zespołu nie jest znana — możliwe, że wywołany jest on przejściową demielinizacją włókien nerwowych. Zespół Lhermitte'a nie daje objawów radiologicznych i nie zwiększa ryzyka martwicy popromiennej. Późne następstwa manifestują się klinicznie objawami ogniskowego uszkodzenia OUN, a także objawami typowymi dla encefalopatii lub zaburzeniami neuropsychologicznymi. Objawom klinicznym towarzyszą różnorodne zmiany morfologiczne, takie jak zanik tkanki nerwowej, zwapnienia, rozlane zmiany degeneracyjne istoty białej lub ogniskowa martwica. Napromienianie rdzenia kręgowego może prowadzić do rozwoju trwałej i postępującej mielopatii popromiennej. Do późnych następstw radioterapii należą również zaburzenia hormonalne związane z uszkodzeniem przysadki mózgowej [5].

### **Mózgowie**

Podczas stosowania radioterapii frakcjonowanej konwencjonalnie w obrębie części mózgu ryzyko wystąpienia objawowej martwicy tkanki nerwowej rośnie wraz ze wzrostem dawki maksymalnej. Dla dawki maksymalnej mniejszej od 60 Gy ryzyko to nie przekracza 3%. Dla dawek maksymalnych 72 Gy i 90 Gy ryzyko martwicy zwiększa się odpowiednio do 5 i 10%. Zmienne schematy frakcjonowania można porównywać ze sobą, używając pojęcia dawki rów-

**Tabela I.** Dawki tolerancji w zależności od objętości napromienianego obszaru według Emamięgo (1991)

Narząd	TD5/5 (Gy)			TD50/5 (Gy)			Efekt kliniczny
	Objętość tkanki/narządu			Objętość tkanki/narządu			
	3/3	2/3	1/3	3/3	2/3	1/3	
Główka kości udowej	52	–	–	65	–	–	Martwica
Jelito cienkie	40	–	50	55	–	60	Niedrożność/perforacja
Krtań	70	70	79	80	80	90	Martwica chrząstki
Krtań	45	45	–	80	–	–	Obrzęk krtani
Mózg	45	50	60	60	65	75	Martwica/zawał
Nerka	23	30	50	28	40	–	Zapalenie nerki
Nerw wzrokowy	50	50	50	65	–	–	Ślepotą
Odbytnica	60	–	–	80	–	–	Zapalenie/martwica/ /zwężenie/przetoka
Ogon koński	60	–	–	75	–	–	Klinicznie jawne uszkodzenie nerwu
Określona	45	–	55	55	–	65	Niedrożność/perforacja/ /owrzodzenie
Pęcherz moczowy	65	80	–	80	85	–	Objawowe obkurczenie zmniejszenie objętości
Pień mózgu	50	53	60	65	–	–	Martwica/zawał
Płuco	17,5	30	45	24,5	40	65	Zapalenie płuc
Przelyk	55	58	60	68	70	72	Zwężenie/perforacja
Przyusznica	32	32	–	46	46	–	Kserostomia
Rdzeń kręgowy	(20 cm) 47	(10 cm) 50	(5 cm) 50	–	(10 cm) 70	(5 cm) 70	Zapalenie rdzenia martwica
Serce	40	45	60	50	55	70	Zapalenie osierdzia
Skóra	(100 cm <sup>2</sup> ) 50	(30 cm <sup>2</sup> ) 60	(10 cm <sup>2</sup> ) 70	(100 cm <sup>2</sup> ) 65	–	–	Martwica/owrzodzenie
Skrzyżowanie nerwów wzrokowych	50	–	–	65	–	–	Ślepotą
Soczewka	10	–	–	18	–	–	Zaćma
Splot barkowy	60	61	62	75	76	77	Klinicznie jawne uszkodzenie nerwu
Staw skroniowo- -żuchwowy i żuchwa	60	60	65	72	72	77	Znaczne ograniczenie funkcji stawu
Tarczycę	45	–	–	80	–	–	Klinicznie jawne zapalenie tarczycy
Ucho	30	30	30	40	40	40	Ostre zapalenie surowicze ucha
Ucho	55	55	55	65	65	65	Przewlekłe surowicze zapalenie ucha
Wątroba	30	35	50	40	45	55	Niewydolność wątroby
Żebra	–	–	50	–	–	65	Złamanie patologiczne
Żołądek	50	55	60	65	67	70	Owrzodzenie/perforacja

noważnej biologicznie (*Biologically Effective Dose* — BED). Stwierdzono, że dla BED = 120 Gy ryzyko martwicy wynosi 5% i rośnie do 10% dla BED = 150 Gy ( $\alpha/\beta = 3$ ). Należy pamiętać, że tkanka nerwowa mózgu jest szczególnie wrażliwa na hiperfrakcjonowanie z podawaniem dwóch dawek frakcyjnych dziennie — w tym przypadku ryzyko martwicy rośnie gwałtownie dla BED > 80 Gy. Przy stosowaniu dawek frakcyjnych > 2,5 Gy częstość występowania martwicy staje się nieprzewidywalna [6–13].

Napromienianie tkanki nerwowej mózgu może prowadzić do upośledzenia funkcji poznawczych. Nasilenie obserwowanych zaburzeń bywa różne — od lekkiej apatii do

postępującego otępienia. Upośledzenie funkcji poznawczych obserwowane jest u dzieci w przypadku podania dawki całkowitej  $\geq 18$  Gy na obszar całego mózgowia [14–17]. Wpływ radioterapii na funkcje poznawcze u dorosłych jest, jak do tej pory, słabo poznany. Uważa się, że stosowanie dawek frakcyjnych > 2 Gy zwiększa ryzyko upośledzenia tych funkcji [18, 19]. Wiadomo, że grupą szczególnie narażoną na upośledzenie funkcji poznawczych po radioterapii są chorzy na pierwotnego chłoniaka mózgu — dotyczy to przede wszystkim chorych w wieku powyżej 60 lat. Pogorszenie funkcji poznawczych obserwowane jest w tej grupie już po napromienieniu całego mózgowia dawką około 40 Gy [20, 21].

**Tabela II.** Parametry dozymetryczne określające ryzyko powikłań popromiennych wg Milano (2007)

Narząd	Rodzaj powikłania	Parametr dozymetryczny	Ryzyko powikłania
Pień mózgu	Martwica, zawał	V60 < 0,9 ml	< 5% — toksyczność w stopniu $\geq 1$
Rdzeń kręgowy	Zapalenie rdzenia, martwica	D max < 50 Gy	< 5% — toksyczność w stopniu $\geq 3$
Rdzeń kręgowy (odcinek szyjny)	Zapalenie rdzenia, martwica	EUD* < 52 Gy, D max < 55 Gy	< 5% — toksyczność w stopniu $\geq 3$
Przyusznica	Kserostomia	D średnia < 26 Gy	Kserostomia w stopniu 2, utrata funkcji > 75%
Płuco	Zapalnie płuc	V13 < 40% V20 < 25–30% V30 < 10–15% MLD** < 10–20 Gy	< 10–20% — toksyczność w stopniu 2 < 5–10% — toksyczność w stopniu 3
Serce	Zapalenie osierdzia	V33 < 60% V38 < 33% V42 < 20%	5% ryzyko śmierci z powodu uszkodzenia serca
Przełyk	Zwężenie/perforacja	V50 i S50*** < 30%	5% ryzyko powikłań późnych
Odbytnica	Zapalenie odbytnicy, martwica, przetoka, zwężenie	V70–80 $\leq 15 \text{ cm}^3$ V70 $\leq 20$ –25%	< 5–10% — toksyczność w stopniu 2
Wątroba	Niewydolność wątroby	1/3: 40–80 Gy 2/3: 30–50 Gy 3/3: 25–35 Gy	< 5 — toksyczność w stopniu 3–4
Nerka	Jawne klinicznie zapalenie nerki	D mediana < 17,5 Gy	Niedokrwistość, azotemia, nadciśnienie, obrzęki

\*Equivalent Uniform Dose (ujednolicona dawka równoważna)

\*\*Mean Lung Dose (średnia dawka w płucach)

\*\*\*Surface Dose (dawka powierzchniowa)

U chorych leczonych radiochirurgią ryzyko powikłań popromiennych zwiększa się wraz ze wzrostem objętości obszaru docelowego. Toksyczność wzrasta gwałtownie, gdy objętość tkanki mózgowej napromienionej dawką > 12 Gy przekracza 5–10 cm<sup>3</sup>. Szczególną ostrożność należy zachować przy napromienianiu elokwentnych obszarów mózgu, takich jak np. ciało modzelowate [22].

### Pień mózgu

Pod względem anatomicznym pień mózgu składa się z trzech części: śródmózgowia, mostu i rdzenia przedłużonego. W celu uniknięcia martwicy lub trwałej neuropatii nerwów czaszkowych dawka maksymalna w pniu mózgu nie powinna przekraczać 54 Gy [23]. Jedynie w bardzo małej objętości pnia mózgu ( $\leq 1 \text{ cm}^3$ ) dopuszczalna jest dawka nieco większa ( $\leq 60 \text{ Gy}$ ) — należy wówczas używać dawek frakcyjnych  $\leq 2 \text{ Gy}$ . Ryzyko martwicy wzrasta gwałtownie po przekroczeniu dawki maksymalnej 64 Gy [24, 25].

W przypadku stosowania radiochirurgii dawka maksymalna w pniu mózgu nie może przekraczać 12 Gy [26]. Benedict i wsp. uważają za bezpieczne napromienienie niewielkiej objętości pnia mózgu (< 1 ml) dawką 10 Gy lub podanie maksymalnej dawki punktowej 15 Gy. Przy zastosowaniu trzech frakcji maksymalna dawka objętościowa zwiększa się do 18 Gy (6 Gy na frakcję), a maksymalna dawka punktowa rośnie do 23 Gy (7,67 Gy na frakcję) [27]. Chorzy z przerzutami do pnia mózgu i krótkim przewidywanym okresem przeżycia

leczeni byli radiochirurgicznie z użyciem większych dawek maksymalnych (rzędu 15–20 Gy). W tej grupie pacjentów nie zaobserwowano wysokiego odsetka powikłań popromiennych, ale okres obserwacji po leczeniu był zbyt krótki na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków [28, 29].

### Rdzeń kręgowy

Rdzeń kręgowy jest typowym przykładem narządu szeregowego. Przekroczenie dawki tolerancji nawet w małej objętości rdzenia może prowadzić do rozwoju mielopatii popromiennej i upośledzenia jego czynności. Morfologicznym przejawem późnej, postępującej mielopatii jest martwica rdzenia. Patogeneza mielopatii popromiennej jest wieloczynnikowa. Uważa się, że martwica spowodowana jest śmiercią komórek glijowych oraz uszkodzeniem śródbłonna naczyń z następowym niedokrwieniem tkanki nerwowej. Istota biała rdzenia ulega demielinizacji i w skrajnych przypadkach rozmiękaniu. Nadprodukcja mediatorów reakcji zapalnej prowadzi do uszkodzenia bariery naczyniowej [30].

Zwyczajowo przyjęło się, że TD5/5 dla rdzenia mieści się w zakresie 45–50 Gy. Obecnie wiadomo jednak, że tolerancja rdzenia jest większa. Ryzyko martwicy rdzenia wynosi 0,2% dla dawki całkowitej 50 Gy podanej w dawkach frakcyjnych po 2 Gy i zwiększa się do 6% dopiero dla dawki całkowitej 60 Gy — i to przy założeniu, że napromieniany jest cały przekrój rdzenia [31]. Pomimo tego w większości ośrodków akceptowalną dawką dla rdzenia kręgowego podczas radio-

**Tabela III.1.1.** Podsumowanie analizy QUANTEC (2010)

Narząd	Objętość okonturowana w systemie planowania	Technika napromieniania (części narządu, chyba że zaznaczono inaczej)	Rodzaj powikłania	Dawka (Gy) lub parametr dawka/objętość*	Ryzyko (%)	Uwagi
Mózg	Cały narząd	3D-CRT	Objawowa martwica	D max < 60	< 3	Dane dla 72 oraz 90 Gy ekstrapolowane w oparciu o BED
	Cały narząd	3D-CRT	Objawowa martwica	D max = 72	5	
	Cały narząd	3D-CRT	Objawowa martwica	D max = 90	10	
	Cały narząd	SRS (pojedyncza frakcja)	Objawowa martwica	V12 < 5–10 cm <sup>3</sup>	< 20	Gwałtowny wzrost dla V12 > 5–10 cm <sup>3</sup>
Pień mózgu	Cały narząd	Cały narząd	Trwała neuropatia nerwów czaszkowych lub martwica	D max < 54	< 5	
	Cały narząd	3D-CRT	Trwała neuropatia nerwów czaszkowych lub martwica	D1–10 cm <sup>3</sup> ≤ 59	< 5	
	Cały narząd	3D-CRT	Trwała neuropatia nerwów czaszkowych lub martwica	D max < 64	< 5	Dawka punktowa < 1 cm <sup>3</sup>
	Cały narząd	SRS (pojedyncza frakcja)	Trwała neuropatia nerwów czaszkowych lub martwica	D max < 12,5	< 5	Dla pacjentów z guzami nerwu VIII
Nerw wzrokowy, skrzyżowanie nerwów wzrokowych	Cały narząd	3D-CRT	Neuropatia wzrokowa	D max < 55	< 3	Z uwagi na mały rozmiar mimo użycia 3D-CRT napromieniany jest cały narząd
	Cały narząd	3D-CRT	Neuropatia wzrokowa	D max 55–60	3–7	
	Cały narząd	3D-CRT	Neuropatia wzrokowa	D max > 60	> 7–20	
	Cały narząd	SRS (pojedyncza frakcja)	Neuropatia wzrokowa	D max < 12	< 10	
Rdzeń kręgowy	Cały narząd	3D-CRT	Mielopatia	D max = 50	0,2	Włączając pełny przekrój poprzeczny rdzenia
	Część narządu	3D-CRT	Mielopatia	D max = 60	6	
	Część narządu	3D-CRT	Mielopatia	D max = 69	50	
	Część narządu	SRS (pojedyncza frakcja)	Mielopatia	D max = 13	1	Część przekroju poprzecznego rdzenia
	Część narządu	SRS (hipofrakcjonowanie)	Mielopatia	D max = 20	1	
	Cały narząd	3D-CRT	Utrata słuchu	Dawka średnia ≤ 45	< 30	Średnia dawka w ślimaku, utrata słuchu na poziomie 4 KHZ
Przyusznica	Cały narząd	SRS (pojedyncza frakcja)	Utrata słuchu	Dawka przepisana ≤ 14	< 25	Słuch użyteczny
	Obustronnie całe przyusznicze	3D-CRT	Zmniejszenie produkcji śliny do poziomu < 25% wartości wyjściowej	Dawka średnia < 25	< 20	Dla obu przyusznicy łącznie
	Jednostronnie cała przyusznicza	3D-CRT	Zmniejszenie produkcji śliny do poziomu < 25% wartości wyjściowej	Dawka średnia < 20	< 20	Dla jednej przyuszniczy. Co najmniej jedna przyusznicza otrzymuje < 20 Gy
	Obustronnie całe przyusznicze	3D-CRT	Zmniejszenie produkcji śliny do poziomu < 25% wartości wyjściowej	Dawka średnia < 39	< 50	Dla obu przyusznicy łącznie

**Tabela III.2.** Podsumowanie analizy QUANTEC (2010)

Narząd	Objętość okonturowana w systemie planowania	Technika napromieniania (część narządu, chyba że zaznaczono inaczej)	Rodzaj powikłania	Dawka (Gy) lub parametr dawka/objętość	Ryzyko (%)	Uwagi
Gardło	Zwieracze gardła	Cały narząd	Objawowa dysfagia i aspiracja	Dawka średnia < 50	< 20	
Krtkań	Cały narząd	3D-CRT	Dysfunkcja głosu (chrypka)	Dmax < 66	< 20	W skojarzeniu z chemioterapią
	Cały narząd	3D-CRT	Aspiracja	Dawka średnia < 50	< 30	W skojarzeniu z chemioterapią
	Cały narząd	3D-CRT	Obrzęk	Dawka średnia < 50	< 20	Bez chemioterapii
	Cały narząd	3D-CRT	Obrzęk	V50 < 27%	< 20	
	Cały narząd	3D-CRT	Objawowe zapalenie płuc	V20 ≤ 30%	< 20	Dla obu płuc
Płuco	Cały narząd	3D-CRT	Objawowe zapalenie płuc	Dawka średnia = 7	5	Z wyłączeniem celowego napromieniania całego płuc
	Cały narząd	3D-CRT	Objawowe zapalenie płuc	Dawka średnia = 13	10	
	Cały narząd	3D-CRT	Objawowe zapalenie płuc	Dawka średnia = 20	20	
	Cały narząd	3D-CRT	Objawowe zapalenie płuc	Dawka średnia = 24	30	
	Cały narząd	3D-CRT	Objawowe zapalenie płuc	Dawka średnia = 27	40	
	Cały narząd	3D-CRT	Ostre zapalenie przełyku w stopniu ≥ 3	Dawka średnia < 34	5–20	W oparciu o wyniki badań RTOG oraz wynik innych badań klinicznych
	Cały narząd	3D-CRT	Ostre zapalenie przełyku w stopniu ≥ 2	V35 < 50%	< 30	Z uwzględnieniem różnych dawek progowych
	Cały narząd	3D-CRT	Ostre zapalenie przełyku w stopniu ≥ 2	V50 < 40%	< 30	Odpowiedź o charakterze dawka-zależność
Serce	Cały narząd	3D-CRT	Ostre zapalenie przełyku w stopniu ≥ 2	V70 < 20%	< 30	
	Osierdzie	3D-CRT	Zapalenie osierdzia	Dawka średnia < 26	< 15	W oparciu o pojedyncze badanie kliniczne
	Osierdzie	3D-CRT	Zapalenie osierdzia	V30 < 46%	< 15	
	Cały narząd	3D-CRT	Śmiertelność z powodu powikłań sercowych	V25 < 10%	< 1	Oszacowano na podstawie modeli predykcyjnych

**Tabela III.3.** Podsumowanie analizy QUANTEC (2010)

Narząd	Objętość okonturowana w systemie planowania	Technika napromieniania (część narządu, chyba że zaznaczono inaczej)	Rodzaj powikłania	Dawka (Gy) lub parametr dawka/objętość	Ryzyko (%)	Uwagi
Wątroba	Cała wątroba — GTV	3D-CRT lub cały narząd	Klasyczny RILD	Dawka średnia < 30–32	< 5	Wyłączając pacjentów z istniejącą wcześniejszą chorobą wątroby lub rakiem wątrobowokomórkowym
	Cała wątroba — GTV	3D-CRT	Klasyczny RILD	Dawka średnia < 42	< 50	
	Cała wątroba — GTV	3D-CRT lub cały narząd	Klasyczny RILD	Dawka średnia < 28	< 5	Dla pacjentów z istniejącą wcześniejszą chorobą wątroby lub rakiem wątrobowokomórkowym
	Cała wątroba — GTV	3D-CRT	Klasyczny RILD	Dawka średnia < 36	< 50	z wyłączeniem reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B
Nerka	Cała wątroba — GTV	SBRT (hipofrakcjonowanie)	Klasyczny RILD	Dawka średnia < 13	< 5	3 frakcje dla pierwotnego raka wątroby
	Cała wątroba — GTV	SBRT (hipofrakcjonowanie)	Klasyczny RILD	< 18	< 5	6 frakcji dla pierwotnego raka wątroby
	> 700 cm <sup>3</sup> prawidłowej wątroby	SBRT (hipofrakcjonowanie)	Klasyczny RILD	Dawka średnia < 15	< 5	3 frakcje dla przerzutów do wątroby
	Obustronnie cała nerka	Obustronnie cały narząd lub 3D-CRT	Klinicznie istotna dysfunkcja nerek	< 20	< 5	6 frakcji dla przerzutów do wątroby
	Obustronnie cała nerka	Obustronnie cały narząd	Klinicznie istotna dysfunkcja nerek	D max < 15	< 5	Objętość krytyczna, w 3–5 frakcjach
	Obustronnie cała nerka	3D-CRT	Klinicznie istotna dysfunkcja nerek	Dawka średnia < 15–18	< 5	
Żołądek	Cały narząd	Cały narząd	Owrzodzenie	Dawka średnia < 28	< 50	
	Pojedyncza pętla jelita cienkiego	3D-CRT	Ostry odczyn w stopniu ≥ 3	V12 < 55% V20 < 32% V23 < 30% V28 < 20%	< 5	Dla obu nerek
	Cała potencjalna przestrzeń wewnątrz jamy otrzewnowej	3D-CRT	Ostry odczyn w stopniu ≥ 3	D100 < 45	< 7	
				V15 < 120 cm <sup>3</sup>	< 10	Objętość uzyskana poprzez obrysowanie pojedynczej pętli jelita cienkiego

Tabela III.4. Podsumowanie analizy QUANTEC (2010)

Narząd	Objętość okonturowana w systemie planowania	Technika napromieniania (część narządu, chyba że zaznaczono inaczej)	Rodzaj powikłania	Dawka (Gy) lub parametr dawka/objętość	Ryzyko (%)	Uwagi			
Odbytnica	Cały narząd	3D-CRT	Późny odczyn w stopniu $\geq 2$	V50 < 50%	< 15	Leczenie chorych na raka prostaty			
			Późny odczyn w stopniu $\geq 3$		< 10				
			Późny odczyn w stopniu $\geq 2$	V60 < 35%	< 15				
			Późny odczyn w stopniu $\geq 3$		< 10				
			Późny odczyn w stopniu $\geq 2$	V65 < 25%	< 15				
			Późny odczyn w stopniu $\geq 3$		< 10				
			Późny odczyn w stopniu $\geq 2$	V70 < 20%	< 15				
Pęcherz moczowy	Cały narząd	3D-CRT	Późny odczyn w stopniu $\geq 2$	V75 < 15%	< 15	Leczenie chorych na raka pęcherza moczowego			
			Późny odczyn w stopniu $\geq 3$		< 10				
			Odczyn w stopniu $\geq 3$ wg RTOG	D max < 65	< 6				
			Opuszka ciała jamistego prącia	Cały narząd	3D-CRT		Odczyn w stopniu $\geq 3$ wg RTOG	V65 < 50%	< 35
								V70 < 35%	
								V75 < 25%	
								V80 < 15%	
Opuszka ciała jamistego prącia	Cały narząd	3D-CRT	Ciężkie zaburzenia erekcji	Dawka średnia w obrębie 95% narządu < 50	< 35				
			Cały narząd	3D-CRT	Ciężkie zaburzenia erekcji	D90 < 50	< 35		
					3D-CRT	Ciężkie zaburzenia erekcji	D60-70 < 70	< 35	

Skróty stosowane w tabelach QUANTEC:

3D-CRT — 3-Dimensional Conformal Radiotherapy (trójwymiarowa radioterapia konformalna)

BED — Biologically Effective Dose (dawka efektywna biologicznie)

RILD — Radiation-Induced Liver Disease (zespół popromiennego uszkodzenia wątroby)

RTOG — Radiation Therapy Oncology Group

SBRT — Stereotactic Body Radiotherapy (stereotaktyczne napromienianie ciała)

SRS — Stereotactic Radiosurgery (stereotaktyczna radiochirurgia)



terapii konwencjonalnej pozostaje  $D_{\max} < 45$  Gy. Dawka ta może być nieco większa ( $\leq 50$  Gy) jedynie w bardzo małej objętości rdzenia ( $\leq 1$  cm<sup>3</sup>). Aktualne dane wskazują na większą tolerancję rdzenia w odcinku piersiowym w porównaniu z odcinkiem szyjnym [32].

Odrębną kwestią pozostaje tolerancja rdzenia w przypadku stosowania radiochirurgii. Znanych jest nadal niewiele doniesień klinicznych dotyczących efektów napromieniania rdzenia dawką przekraczającą 8 Gy. Macbeth i wsp. nie zaobserwowali mielopatii u żadnego ze 114 chorych, u których rdzeń napromieniono jednorazową dawką 10 Gy [33]. W trzech innych badaniach odnotowano łącznie tylko cztery kliniczne przypadki mielopatii po zastosowaniu różnych pojedynczych dawek promieniowania w trakcie radiochirurgii [34–36]. W świetle tych danych trudno o wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat tolerancji rdzenia. Ryu i wsp. akceptują napromienienie 10% objętości rdzenia do dawki 10 Gy. Należy zaznaczyć, że autorzy obliczali objętość rdzenia na wysokości targetu z dodaniem 6 mm marginesu w kierunkach ku górze i ku dołowi [34]. Gibbs i wsp. zalecają szczególną ostrożność przy napromienianiu objętości rdzenia przekraczającej 1 cm<sup>3</sup> jednorazową dawką większą od 8 Gy [35]. Kirkpatrick i wsp. dopuszczają podanie w obrębie worka oponowego maksymalnej punktowej dawki 10 Gy [36]. Wytyczne zawarte w analizie QUANTEC zezwalają na podanie w obrębie niewielkiej objętości rdzenia dawki maksymalnej 13 Gy podczas zabiegu radiochirurgii lub sumarycznej dawki maksymalnej 20 Gy podczas trzech oddzielnych zabiegów pozaczaszkowej radioterapii stereotaktycznej. Podanie tych dawek związane jest z akceptowalnym ryzykiem jego uszkodzenia ( $\leq 1\%$ ) [4]. Podobne ograniczenia dawki zalecają Benedict i wsp. — w przypadku radiochirurgii akceptują oni objęcie izodozą 10 Gy niewielkiej objętości rdzenia ( $< 0,25$  ml) lub maksymalną dawkę punktową 14 Gy. Przy zastosowaniu trzech frakcji maksymalna dawka objętościowa zwiększa się do 18 Gy (6 Gy na frakcję), a maksymalna dawka punktowa rośnie do 22 Gy (7,33 Gy na frakcję) [27].

### **Oś podwzgórzowo-przysadkowa**

Pod względem anatomicznym w jej skład wchodzi podwzgórze, przysadka mózgowa i połączenia neuronalne między tymi strukturami. Pod względem funkcjonalnym do osi należą również gruczoły wydzielania wewnętrznego — tarczyca, nadnercza i gonady. Uszkodzenie podwzgórza lub przysadki mózgowej skutkuje niewydolnością hormonalną wymienionych gruczołów i w sposób znaczący pogarsza jakość życia chorych [37, 38]. Zmniejszenie ryzyka popromiennej niewydolności osi podwzgórzowo-przysadkowej można osiągnąć poprzez unikanie dawek maksymalnych  $> 30$  Gy i dawek frakcyjnych  $> 2$  Gy. Należy pamiętać, że niewydolność osi może pojawić się nawet wiele lat po zakończeniu radioterapii i chorzy wymagają kontroli endokrynologicz-

nych przez całe życie. Dawki  $> 50$  Gy podane w trakcie radioterapii konwencjonalnej powodują zazwyczaj szybki rozwój niewydolności osi [39–41]. Dysfunkcja osi pojawia się jednak zdecydowanie najszybciej po radiochirurgii, która jest jedną z uznanych metod leczenia gruczolaków przysadki mózgowej [42–44].

### **Narząd wzroku Soczewka**

Soczewka jest jednym z najbardziej wrażliwych na promieniowanie narządów ciała ludzkiego. Reaguje ona odczynem późnym — pod wpływem promieniowania jonizującego dochodzi do rozwoju zaćmy tylnej podtorebkowej, która jest typowym przykładem deterministycznego efektu działania promieniowania. O deterministycznym efekcie promieniowania mówimy wówczas, gdy istnieje pewna dawka progowa, poniżej której dany efekt nie występuje. Po przekroczeniu dawki progowej prawdopodobieństwo uszkodzenia popromiennego zwiększa się szybko wraz ze wzrostem dawki (zależność dawka-efekt). Najmniejsza dawka konieczna do wywołania postępującej zaćmy wynosi około 2 Gy dla pojedynczej ekspozycji na promieniowanie. W przypadku radioterapii frakcjonowanej trwającej od 3 tygodni do 3 miesięcy dawka ta wzrasta do 4 Gy. Przy wydłużeniu radioterapii powyżej 3 miesięcy dawka progowa osiąga wartość 5,5 Gy. Okres utajenia określane jako czas pomiędzy działaniem promieniowania a pojawieniem się zmętnienia soczewki jest również uzależniony od dawki promieniowania. W przypadku ekspozycji na dawkę promieniowania mieszczącą się w zakresie od 2,5 Gy do 6,5 Gy okres utajenia trwa około 8 lat [45]. W praktyce klinicznej dawka, jaką otrzymują soczewki, powinna być jak najmniejsza. Powszechnie akceptowalna dawka dla konwencjonalnego frakcjonowania wynosi 6 Gy, choć wg Emami TD5/5 wynosi 10 Gy, a TD50/5 jest równa 18 Gy [2]. Należy pamiętać, że w przypadku rozwoju zaćmy może ona być skutecznie leczona chirurgicznie (wymiana soczewki).

### **Nerwy wzrokowe i skrzyżowanie nerwów wzrokowych**

Nerwy wzrokowe i skrzyżowanie nerwów wzrokowych są strukturami reagującymi późnym odczynem popromiennym w postaci neuropatii (*Radiation-Induced Optic Neuropathy* — RION). Rozwój neuropatii prowadzi do upośledzenia widzenia, aż do wystąpienia ślepoty w skrajnych przypadkach. Mediana czasu do rozwoju objawowej neuropatii wynosi ponad 2 lata [46]. Według Emami TD 5/5 wynosi 50 Gy [2]. Nowsze doniesienia wskazują jednak na większą tolerancję nerwów wzrokowych i skrzyżowania — dla dawki maksymalnej 50 Gy ryzyko rozwoju neuropatii jest bliskie zeru. Ryzyko pozostaje niewielkie dla dawki maksymalnej 55 Gy przy zachowaniu dawki frakcyjnej  $< 2$  Gy. Wzrasta do 3–7% dla dawek w zakresie 55–60 Gy i osiąga nieakceptowalne wysokie wartości ( $> 7$ –20%) dopiero dla dawek  $> 60$  Gy

[46–48]. Uwzględniając powyższe dane, przyjmuje się, że maksymalna bezpieczna dawka, która nie powoduje uszkodzenia wyżej wymienionych struktur odpowiedzialnych za widzenie i która w związku z tym nie powinna być przekraczana, wynosi 54 Gy.

Tolerancja nerwów wzrokowych i skrzyżowania może być mniejsza u chorych z guzami przysadki mózgowej — w tych przypadkach nie należy przekraczać dawki maksymalnej 46 Gy podawanej w dawkach frakcyjnych 1,8 Gy [49–51].

Przy stosowaniu radiochirurgii nie należy przekraczać dawki maksymalnej 8 Gy, choć obecnie większość autorów jest zgodna, że dla dawki maksymalnej  $\leq 10$  Gy ryzyko neuropatii jest nadal niewielkie. Powyżej tej dawki ryzyko neuropatii rośnie i dla dawek w zakresie 12–15 Gy osiąga wartość  $> 10\%$  [52–54].

### **Gruzoł łzowy**

Popromienne uszkodzenie gruczołu łzowego prowadzi do rozwoju zespołu suchego oka. W przebiegu tego zespołu dochodzi do uszkodzenia rogówki i upośledzenia widzenia. W celu zachowania prawidłowej funkcji gruczołu łzowego nie należy przekraczać dawki maksymalnej 30 Gy — przy dawkach niższych nie obserwuje się objawów zespołu suchego oka. Objęcie gruczołu łzowego izodozą 60 Gy związane jest z jego trwałym uszkodzeniem i występowaniem zespołu suchego oka w 100% przypadków [55].

### **Rogówka**

Promieniowanie może uszkadzać rogówkę w sposób bezpośredni i pośrednio poprzez uszkodzenie gruczołu łzowego. Owrzodzenie popromienne rogówki jako objaw późnego odczynu popromiennego pojawia się po przekroczeniu dawki całkowitej 50 Gy frakcjonowanej konwencjonalnie. Dawki w zakresie 40–50 Gy podawane w czasie 4–5 tygodni są zazwyczaj dobrze tolerowane. W przypadku radiochirurgii owrzodzenie może pojawić się po podaniu jednorazowej dawki 20 Gy [56].

### **Siatkówka**

Promieniowanie uszkadza śródbłonek naczyń włosowatych siatkówki, co prowadzi do rozwoju retinopatii (*Radiation-Induced Retinopathy* — RIRN) i utraty ostrości wzroku. Okres utajenia określany jako czas pomiędzy działaniem promieniowania a pojawieniem się klinicznych objawów retinopatii zawiera się w szerokim przedziale od 7 miesięcy do ponad 8 lat (mediana: 1,5 roku – 2 lata) [57, 58]. W przypadku brachyterapii kontaktowej okres ten wynosi od 4 do 32 miesięcy [59]. Przyjmuje się, że dawki niższe od 45 Gy nie powodują pogorszenia ostrości wzroku. Ryzyko utraty ostrości wzroku zwiększa się wraz ze wzrostem wielkości dawki frakcyjnej powyżej 1,9 Gy [60], dlatego w przypadku konieczności napromieniania siatkówki należy stosować dawki frakcyjne w zakresie 1,8–1,9 Gy.

### **Twardówka**

Twardówka jest wyjątkowo odporna na działanie promieniowania jonizującego. Wiedzę na temat tolerancji twardówki zdobyto między innymi podczas leczenia czerniaka gałki ocznej przy użyciu aplikatorów radioaktywnych. Dawki rzędu 200–300 Gy powodują zanik twardówki i jej ścięczenie — poprzez ścięcającą twardówkę można dostrzec naczyniówkę. Należy zaznaczyć, że zanikowi twardówki nie towarzyszą objawy kliniczne [56]. W praktyce klinicznej podczas leczenia czerniaka gałki ocznej za pomocą brachyterapii dawka kontaktowa na powierzchni twardówki wynosić może nawet 1000–1200 Gy.

### **Rzęsy**

Pozornie banalna utrata rzęs upośledza odruch rzęskowy i może być przyczyną podrażnienia spojówki i rogówki. Czasowa utrata rzęs zachodzi w ciągu kilku dni po podaniu dawki około 10 Gy [56].

### **Gruzoły ślinowe**

Ślina wytwarzana jest w 80% przez duże gruczoły ślinowe (przyuszne, podżuchwowe i podjęzykowe), a w 20% przez małe gruczoły ślinowe błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Ślinianki podżuchwowe i podjęzykowe są gruczołami surowiczo-śluzowymi i odpowiadają głównie za podstawowe wydzielanie śliny (w warunkach spoczynku). Ślinianki przyuszne są gruczołami surowiczymi i wytwarzają ślinę w warunkach stymulacji (np. podczas żucia pokarmów). Uszkodzenie ślinianek w trakcie radioterapii prowadzi do rozwoju suchości popromiennej (kserostomii), która w znaczący sposób pogarsza jakość życia pacjentów. Zmniejszenie ilości produkowanej śliny oraz zmiany w jej składzie obserwowane są już w 1–2 tygodniu radioterapii. Komórki surowicze wykazują większą wrażliwość na promieniowanie niż komórki śluzowe — ślina staje się lepka. Podanie zaledwie 14 Gy w obszarze dużych gruczołów ślinowych powoduje spadek wydzielania śliny do poziomu 50–70% stanu fizjologicznego. Dawka 40 Gy związana jest ze znacznym stopniem ograniczeniem funkcjonowania gruczołów ślinowych, choć istnieje niewielka możliwość ich regeneracji. Przekroczenie dawki 60 Gy wywołuje trwałą suchość bez zdolności do regeneracji. Dawka tolerancji TD50/5 dla ślinianki przyusznej mieści się w przedziale od 38 do 46 Gy. Podanie dawki 1 Gy związane jest z utratą 5% funkcji przyuszniczy [61].

Obecnie wykorzystywane są dwie podstawowe metody zapobiegania kserostomii popromiennej. Pierwszą z nich jest ograniczenie dawki promieniowania w obrębie ślinianek podczas radioterapii, a druga polega na stosowaniu chemicznych radioprotektorów.

Technika IMRT umożliwia zaoszczędzenie ślinianek nawet w przypadku konieczności obustronnego napromieniania układu chłonnego szyi [62–66]. Aktualne dane wskazują, że nie należy przekraczać dawki średniej 26 Gy w obrębie

przynajmniej jednej ślinianki przyusznej — spełnienie tego warunku zapobiega rozwojowi kserostomii. Innym kryterium zaoszczędzenia ślinianki przyusznej jest podanie dawki przekraczającej 30 Gy w objętości nie większej niż 50% gruczołu ( $V_{30} \leq 50\%$ ).

Drugą metodą zapobiegania kserostomii jest podawanie czynnika radioprotekcyjnego — amifostyny. Udowodniono, że amifostyna zmniejsza częstość występowania kserostomii w stopniu II z 50 do 30% [67], lek wywołuje jednak nudności oraz obniża ciśnienie tętnicze krwi i wraz z rozwojem techniki IMRT stracił na znaczeniu.

## Ucho

Pod względem anatomicznym ucho dzieli się na zewnętrzne, środkowe i wewnętrzne.

Ucho zewnętrzne składa się z małżowiny usznej i przewodu słuchowego zewnętrznego. W wyniku radioterapii może dojść do ostrego lub przewlekłego zapalenia ucha zewnętrznego, a także zwężenia (a w skrajnych przypadkach zarośnięcia) przewodu słuchowego zewnętrznego.

Do ucha środkowego zaliczamy jamę bębenkową z jamą sutkową i komórkami sutkowymi oraz kosteczki słuchowe i trąbkę słuchową. Napromienianie struktur ucha środkowego może prowadzić do rozwoju zapalenia ucha środkowego, zapalenia wyrostka sutkowatego, zmian włóknistych, perforacji błony bębenkowej oraz dysfunkcji struny bębenkowej. Wang i wsp. stwierdzili znaczne pogorszenie wyników badań audiometrycznych u chorych napromienianych z powodu raka nosowej części gardła po przekroczeniu dawki 46 Gy w obrębie jamy bębenkowej i 52 Gy w obrębie trąbki słuchowej. Pogorszenie słuchu u tych chorych spowodowane było zapaleniem ucha środkowego z wysiękiem zapalnym do jamy bębenkowej [68]. Według Emamiego dawki tolerancji TD5/5 i TD50/5 dla ostrego surowiczego zapalenia ucha środkowego wynoszą odpowiednio 30 i 40 Gy. Analogiczne dawki dla przewlekłego surowiczego zapalenia wzrastają do wartości 55 i 65 Gy [2].

W skład ucha wewnętrznego wchodzi ślimak i narząd przedsionkowy. Radioterapia może powodować uszkodzenie zakończeń nerwu przedsionkowo-ślimakowego i utratę słuchu (*Sensorineural Hearing Loss, SNHR*), a także zawroty głowy. Utratę słuchu stwierdzono u 37% chorych po przekroczeniu dawki 60,5 Gy w obrębie ślimaka i tylko u 3% pacjentów napromienionych mniejszymi dawkami [69]. W celu zmniejszenia ryzyka SNHR podczas radioterapii konwencjonalnej należy ograniczyć dawkę średnią w obrębie ślimaka do 45 Gy [70, 71] lub według bardziej restrykcyjnych zaleceń do 35 Gy [72]. Warto zaznaczyć, że dotychczas nie ustalono dawki progowej wywołującej SNHR i dlatego dawka w obrębie ślimaka powinna być jak najniższa.

Podczas zabiegów radiochirurgii u chorych na ostłoniaka nerwu przedsionkowo-ślimakowego nie należy stosować dawek większych niż 12–14 Gy — są to dawki wystarczające

do osiągnięcia dobrej kontroli guza i warunkujące niskie ryzyko uszkodzenia słuchu [73–75]. Zalecane schematy radioterapii hipofrakcjonowanej w leczeniu ostłoniaka zakładają podanie dawki całkowitej 21–30 Gy w dawkach frakcyjnych 3–7 Gy w okresie 3–10 dni.

Szczególną ostrożność należy zachować podczas jednoczesnego stosowania radioterapii i chemioterapii. Cisplatylna jest chemioterapeutycznym o działaniu ototoksycznym i zmniejsza tolerancję ucha na radioterapię. W celu obiektywnej oceny słuchu przed rozpoczęciem leczenia radioterapią i/lub chemioterapią wskazane jest wykonanie badania audiologicznego. Słuch może być wyjściowo osłabiony z uwagi na podeszły wiek chorego lub samą chorobę nowotworową.

## Żuchwa

Późnym następstwem radioterapii może być osteoradioneekroza żuchwy. Martwica kości jest wynikiem obliteracji naczyń krwionośnych. Okres utajenia liczony od zakończenia radioterapii do pojawienia się pierwszych objawów nekrozy może być bardzo różny — od 1 roku do 15 lat. Zmieniona martwiczo kość widoczna jest na dnie owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub skóry policzka. Chory uskarża się na bardzo silne dolegliwości bólowe. W skrajnych przypadkach może dochodzić do złamania żuchwy [76]. W celu zminimalizowania ryzyka osteoradioneekrozy dawka maksymalna w żuchwie nie powinna przekraczać 70 Gy. W szczególnych sytuacjach klinicznych, gdy naciek nowotworowy zlokalizowany jest w bezpośrednim sąsiedztwie żuchwy (np. rak migdałka podniebiennego), dopuszczalna jest dawka nieco większa ( $\leq 75$  Gy), ale jedynie w bardzo małej objętości kości ( $\leq 1$  cm<sup>3</sup>).

## Staw skroniowo-żuchwowy

Radioterapia może upośledzić ruchomość stawu skroniowo-żuchwowego. W celu zachowania prawidłowej funkcji stawu nie należy przekraczać dawki maksymalnej 60 Gy [2].

## Tarczycyca

Późnym następstwem leczenia promieniami chorych na nowotwory głowy i szyi może być pierwotna niedoczynność tarczycy. Częstość występowania popromiennej niedoczynności tarczycy zawiera się w szerokim przedziale od 14 do 67%, w zależności od badanej grupy pacjentów [77, 78]. Skojarzenie chirurgii z radioterapią związane jest z większym ryzykiem rozwoju niedoczynności tarczycy. W grupie chorych na raka krtani, u których zastosowano całkowitą laryngektomię i uzupełniającą radioterapię, niedoczynność tarczycy rozpoznano aż u 93% pacjentów podczas 10-letniego okresu obserwacji [79]. Ryzyko niedoczynności wzrasta wraz ze wzrostem dawki całkowitej. Dawka maksymalna w tarczycy nie powinna przekraczać 45–50 Gy [80]. Po zakończeniu radioterapii zalecana jest okresowa (co 6 miesięcy) kontrola stężenia hormonów tarczycy w surowicy krwi.

## Krtani

Radioterapia jest uznaną metodą leczenia nowotworów regionu głowy i szyi umożliwiającą zachowanie krtani (*larynx preservation*). Jednak leczenie promieniami może również powodować obrzęk błony śluzowej oraz martwicę chrząstek krtani. Te późne następstwa radioterapii często niweczą główny cel, jakim jest wyleczenie z zachowaniem narządu. Według Emami dawki tolerancji TD5/5 i TD50/5 dla obrzęku śluzówki wynoszą odpowiednio 45 i 80 Gy [2]. Jeśli umiejscowienie nowotworu na to pozwala, to należy ograniczyć średnią dawkę w obrębie niezajętej naciekiem części krtani do 40–45 Gy i dawkę maksymalną do 63–66 Gy [81, 82]. Zmniejszenie objętości krtani oraz mięśni zwieraczy gardła otrzymujących dawkę  $\geq 50$ –60 Gy pozwala na redukcję częstości zaburzeń polykania [83, 84]. Wymienione wyżej ograniczenia dawek można osiągnąć dzięki zastosowaniu techniki IMRT. Martwica chrząstek może pojawić się po napromienieniu całej krtani dawką większą od 70 Gy [2].

## Podsumowanie

Stosowana obecnie radioterapia chorych na nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi oraz mózgu wykorzystuje szereg nowoczesnych technik (IMRT, IGRT, SRT), które powodują, że dawka promieniowania pochłonięta w narządach krytycznych z reguły odbiega od klasycznego schematu konwencjonalnego frakcjonowania. W związku z tym, że dotychczasowa wiedza na temat tzw. dawek tolerancji uległa w ostatnim czasie istotnemu uzupełnieniu i poszerzeniu, niniejsza praca przybliża polskiemu czytelnikowi ten temat.

## Lek. Marcin Hutnik

*I Klinika Radioterapii i Chemioterapii  
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Gliwicach  
Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–100 Gliwice  
e-mail: marcinhutnik@interia.pl*

Otrzymało: 1 maja 2012 r.

Przyjęto do druku: 2 sierpnia 2012 r.

## Piśmiennictwo

1. Rubin P, Casarett G. *Clinical Radiation Pathology*. Philadelphia: Saunders; 1968.
2. Emami B, Lyman J, Brown A i wsp. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1991; 2: 109–122.
3. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17: 131–140.
4. Marks LB, Yorke ED, Jackson A i wsp. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 76: S10–S19.
5. Shrieve DC, Loeffler JS. *Human radiation injury*. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2011, rozdz. 24: 254.
6. Lee AW, Kwong DL, Leung SF i wsp. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: Significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 53: 75–85.
7. Lee AW, Foo W, Chappell R i wsp. Effect of time, dose, and fractionation on temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 40: 35–42.
8. Corn BW, Yousem DM, Scott CB i wsp. White matter changes are correlated significantly with radiation dose: Observations from a randomized

- dose-escalation trial for malignant glioma (Radiation Therapy Oncology Group 83-02). *Cancer* 1994; 74: 2828–2835.
9. Ruben JD, Dally M, Bailey M i wsp. Cerebral radiation necrosis: Incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 65: 499–508.
10. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B i wsp. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: Initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2267–2276.
11. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM i wsp. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: A report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 39: 571–574.
12. Sause WT, Scott C, Krisch R i wsp. Phase I/II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG 85-28. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993; 26: 653–657.
13. Jen YM, Hsu WL, Chen CY i wsp. Different risk of symptomatic brain necrosis in NPC patients treated with different altered fractionated radiotherapy techniques. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 51: 344–348.
14. Hill JM, Kornblith AB, Jones D i wsp. A comparative study of the long term psychosocial functioning of childhood of acute lymphoblastic leukemia survivors treated by intrathecal methotrexate with or without cranial radiation. *Cancer* 1998; 82: 208–218.
15. Waber DP, Turek J, Catania L i wsp. Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia. Findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4914–4921.
16. Moore JM, Kramer JH, Wara W i wsp. Cognitive function in children with leukemia. Effect of radiation dose and time since irradiation. *Cancer* 1991; 68: 1913–1917.
17. Smibert E, Anderson V, Godber T i wsp. Risk factors for intellectual and educational sequelae of cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer* 1996; 73: 825–830.
18. Klein M, Heimans J, Aaronson N i wsp. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002; 360: 1361–1368.
19. Surma-aho O, Niemälä M, Vikki J i wsp. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 2001; 56: 1285–1290.
20. Omuro AMP, Ben-Porat LS, Panageas KS i wsp. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2005; 62: 1595–1600.
21. Schlegel U, Pels H, Oehring R i wsp. Neurologic sequelae of treatment of primary CNS lymphomas. *J Neurooncol* 1999; 43: 277–286.
22. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V i wsp. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 64: 419–424.
23. Merchant TE, Chitti RM, Li C i wsp. Factors associated with neurological recovery of brainstem function following postoperative conformal radiation therapy in infratentorial ependymoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 76: 496–503.
24. Debus J, Hug EB, Liebsch NJ i wsp. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 39: 967–975.
25. Debus J, Hug EB, Liebsch NJ i wsp. Dose-volume tolerance of the brainstem after high-dose radiotherapy. *Front Radiat Ther Oncol* 1993; 33: 305–314.
26. Foote KD, Friedman WA, Buatti JA i wsp. Analysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2001; 95: 440–449.
27. Benedict i wsp. Stereotactic body radiation therapy: The report of TG101. *Medical Physics* 2010; 37: 4078–4101.
28. Kased N, Huang K, Nakamura JL i wsp. Gamma Knife radiosurgery for brainstem metastases: The UCSF experience. *J Neurooncol* 2008; 86: 195–205.
29. Lorenzoni JG, Devriendt D, Massager N. Brain stem metastases treated with radiosurgery: prognostic factors of survival and life expectancy. *Surg Neurol* 2009; 71: 188–196.
30. Shrieve DC, Loeffler JS. *Human radiation injury*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business 2011; rozdz. 21: 225–228.
31. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK i wsp. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 31: 1093–1112.
32. Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 71: 1445–1459.



33. Macbeth FR, Wheldon TE, Girling DJ i wsp. Radiation melopathy: Estimates of risk in 1048 patients in three randomized trials of palliative radiotherapy for non-small cell lung cancer. The medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8: 176–181.
34. Ryu S, Jin JY, Jin R i wsp. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery. *Cancer* 2007; 109: 628–636.
35. Gibbs IC, Patil C, Gerszten PC i wsp. Delayed radiation induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery* 2009; 64: A67–A72.
36. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 76: S42–S49.
37. Van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR i wsp. Disease-specific impairments in quality of life during long term follow-up of with different pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69: 775–784.
38. Romijn JA, Smit JWA, Lamberts SWJ. Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 91–97.
39. Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS i wsp. Hypopituitarism after radiotherapy for extracranial head and neck cancers. *Head Neck* 2008; 30: 1182–1192.
40. Snyers A, Janssens GORJ, Twickler MB i wsp. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: long term outcome and morbidity with emphasis on hypothalamic-pituitary deficiency. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009; 73: 1343–1351.
41. Lam KS, Tse VK, Wang C i wsp. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function — a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Q J Med* 1991; 78: 165–176.
42. Iwai J, Yamanaka K, Yoshioka K i wsp. Radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2005; 56: 699–705.
43. Voges J, Kocher M, Runge M i wsp. Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7-year follow-up study. *Cancer* 2006; 107: 1355–1364.
44. Losa M, Gioia L, Picozzi P i wsp. The role of stereotactic radiotherapy in patients of with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2546–2552.
45. Hall EJ. Radiobiology for the Radiologist. Philadelphia, J.B. Lippincott Company; 1994; rozdz. 22: 380–383.
46. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR i wsp. Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994; 30: 755–763.
47. Jiang GL, Tucker SL, Guttenberger R i wsp. Radiation-induced injury to the visual pathway. *Radiother Oncol* 1994; 30: 17–25.
48. Martel MK, Sandler HM, Cornblath WT i wsp. Dose-volume complication analysis for visual pathway structures of patients with advanced paranasal tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 38: 273–284.
49. Van den Bergh AC, Dullaart RP, Hoving MA i wsp. Radiation optic neuropathy after external beam radiation therapy for acromegaly. *Radiother Oncol* 2003; 68: 95–100.
50. Mackley HB, Reddy CA, Lee SY i wsp. Intensity-modulated radiation therapy for pituitary adenomas: The preliminary report of the Cleveland Clinic experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 67: 232–239.
51. Aristizabal S, Caldwell WL, Avila J. The relationship of time-dose fractionation factors to complications in the treatment of pituitary tumors by irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1977; 2: 667–673.
52. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA i wsp. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 55: 1177–1181.
53. Pollock BE, Cochran J, Natt N i wsp. Gamma knife radiosurgery for patients with nonfunctioning pituitary adenomas: Results from a 15-year experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 70: 1325–1329.
54. Leber KA, Bergloff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998; 88: 43–50.
55. Parsons J, Bova FJ, Fitzgerald CR i wsp. Severe dry-eye syndrome following external beam irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994; 30: 775–780.
56. Merriam G i wsp. The effects of ionizing radiation on the eye, in Vaeth JM, ed. *Radiation Effects and Tolerance, Normal Tissue*. Baltimore, Md: University Park Press, 1972.
57. Chan RC, Shukovsky LJ. Effects of irradiation of the eye. *Radiology* 1976; 120: 673–675.
58. Monroe AT, Bhandare N, Morris CG i wsp. Preventing radiation retinopathy with hyperfractionation [abstract]. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004; 60: S188.
59. Gunduz K, Shields CL, Shields JA i wsp. Radiation Retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 19: 259–264.
60. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR i wsp. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994; 30: 765–773.
61. Shrieve DC, Loeffler JS. *Human radiation injury*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business 2011; rozdz. 27: 291–293.
62. Eisbruch A, Ten Haken R, Kim H i wsp. Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 49: 907–916.
63. Lee N, Xia P, Quivey JM i wsp. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 53: 12–22.
64. Garden A, Morrison W, Rosenthal D i wsp. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for metastatic cervical adenopathy from oropharynx carcinomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004; 60: S318.
65. Eisbruch A, Harris J, Garden AS i wsp. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 76: 1333–1338.
66. Lee N, Harris J, Garden AS i wsp. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3684–3690.
67. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M i wsp. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3339–3345.
68. Wang SZ, Wang WF, Zhang HY i wsp. Analysis of anatomical factors controlling the morbidity of radiation-induced otitis media with effusion. *Radiother Oncol* 2007; 85: 463–468.
69. Bhandare N, Antonilli PJ, Morris CG i wsp. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 67: 469–479.
70. Pan CC, Eisbruch A, Lee JS i wsp. Prospective study of inner ear radiation dose and hearing loss in head and neck cancer patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 61: 1393–1402.
71. Chen WC, Jackson A, Budnick AS i wsp. Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 820–829.
72. Honore HB, Bentzen SM, Moller K i wsp. Sensori-neural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: individualized risk estimation. *Radiother Oncol* 2002; 65: 9–16.
73. Combs SE, Volk S, Schulz-Ertner D i wsp. Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT): Long term results in 106 patients treated in a single institution. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 63: 75–81.
74. Williams J. Fractionated radiotherapy for acoustic neuromas. Congress of Neurological Surgeons: 50<sup>th</sup> Annual Meeting 2000. San Antonio, TX: 155.
75. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A i wsp. Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor dose of 12 to 13 Gy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004; 60: 225–230.
76. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 653–660.
77. Colevas AD, Read R, Thornhill J i wsp. Hypothyroidism incidence of after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 51: 599–604.
78. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP i wsp. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2892–2897.
79. Ho AC, Ho WK, Lam PK i wsp. Thyroid dysfunction in laryngectomees-10 years after treatment. *Head Neck* 2008; 30: 336–340.
80. Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS i wsp. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head-and-neck tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 68: 1131–1139.
81. Dorfheld K, Simmons JR, Karnell L i wsp. Radiation doses to structures within and adjacent to the larynx are correlated with long-term diet and speech-related quality of life. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 68: 750–757.
82. Sanguineti G, Adapala P, Endres EJ i wsp. Dosimetric predictors of laryngeal edema. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 68: 741–749.
83. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C i wsp. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head and neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004; 60: 1425–1439.
84. Feng FY, Kim HM, Lyden TH i wsp. Intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: Early dose-effect relationship for the swallowing structures. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 68: 1289–1298.