

Magdalena Szymanik, Patryk Domarecki, Jacek Rutkowski, Krystyna Serkies

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Martwica popromienna rdzenia kręgowego po hipofrakcjonowanej radioterapii przerzutów raka piersi do kręgosłupa — opis przypadku

Radiation-induced myelopathy after hypofractionated radiotherapy in women with spinal metastases from breast cancer — a case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Szymanik M, Domarecki P, Rutkowski J, Serkies K. Radiation-induced myelopathy after hypofractionated radiotherapy in women with spinal metastases from breast cancer — a case report. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 292–294.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Jacek Rutkowski

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii

Gdański Uniwersytet Medyczny

e-mail: ruten@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Hipofrakcjonowana radioterapia, najczęściej z podaniem dawki 8 Gy jednorazowo lub 20 Gy w 4–5 frakcjach, pozostaje standardową formą leczenia przerzutów zlokalizowanych w układzie kostnym, w tym w kręgosłupie. Schematy te są również stosowane w przypadkach powtórnego napromieniania. Zastosowanie wyższych dawek frakcyjnych obarczone jest podwyższonym ryzykiem poważnych powikłań popromiennych, których różnicowanie z miejscowym postępem nowotworu może być trudne. W pracy przedstawiono 55-letnią chorą z rozsiewem kostnym raka piersi z narastającymi objawami neurologicznymi, skierowaną po upływie 14 miesięcy od podania dawki 20 Gy w 4 frakcjach na obszar kręgosłupa Th6–10 na powtórne napromienianie tej okolicy. W przeprowadzonym wówczas badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) stwierdzono obszary wzmocnienia, sugerujące postęp miejscowy nowotworu. Z powodu pogarszającego się stanu ogólnego chorej zrezygnowano z ponownej radioterapii. Chora zmarła w wyniku układowej grzybicy. W badaniu pośmiertnym, oprócz rozsiewu choroby podstawowej, stwierdzono rozległą martwicę popromienną rdzenia kręgowego w napromienionym odcinku kręgosłupa, bez obecności nowotworu w tym obszarze.

Słowa kluczowe: rak piersi, przerzuty kostne, hipofrakcjonowana radioterapia, powtórne napromienianie

ABSTRACT

Hypofractionated radiotherapy, with a single dose of 8 Gy or 20 Gy given in 4–5 fractions, remains a standard treatment of bone metastasis, including spine lesions. Hypofractionated radiotherapy is also used during re-irradiation. These schedules are associated with an increased risk of severe complications and their differentiation from local tumour progression can be difficult. We describe a 55-year-old female with breast cancer who underwent palliative radiotherapy with a dose of 20 Gy in four fractions to the Th6–Th10 spine levels. After four months the patient was referred for re-irradiation due to progression of neurological symptoms. MRI examination suggested local tumour progression. Due to rapid deterioration she did not receive re-irradiation, and died due to systemic fungal infection. Autopsy revealed extensive radiation myelopathy in previously irradiated thoracic spine, without the presence of cancer at the site.

Key words: breast cancer, bone metastases, hypofractionated radiotherapy, re-irradiation

Wstęp

Rak piersi jest w większości krajów świata, w tym w Polsce, najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet. W jego przebiegu często dochodzi do rozsiewu w układzie kostnym. Typową lokalizacją przerzutów do kości jest szkielet osiowy, w tym kręgosłup [1]. Paliatywna radioterapia, obok chirurgii, stanowi standardową formę miejscowego leczenia przerzutów kostnych. Poza działaniem przeciwbólowym zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań, w tym neurologicznych związanych z obecnością masy guza i deformacją tkanek wynikającą z destrukcji kostnej, a w niektórych przypadkach przedłuża również życie chorych [2].

W paliatywnej radioterapii przerzutów kostnych stosuje się hipofrakcjonowane schematy, najczęściej z podaniem jednorazowej dawki 8 Gy lub dawki 20–25 Gy w 4–5 frakcjach [3]. Za ich stosowaniem przemawiają krótki czas leczenia, mniejsza uciążliwość dla chorych oraz aspekty ekonomiczne. Porównywalną skuteczność przeciwbólową jednorazowej dawki 8 Gy i 20 Gy w 5 frakcjach w rozsiewie kostnym potwierdzono w badaniach z randomizacją [4, 5]. Hipofrakcjonowaną radioterapię stosuje się również w przypadkach miejscowej progresji nowotworu w uprzednio napromienianym obszarze [6]. Zastosowanie wyższej od konwencjonalnej (2–2,5 Gy) dawki frakcyjnej obarczone jest podwyższonym ryzykiem powikłań, w szczególności w odniesieniu do tkanek o niskim współczynniku α/β , do których należy rdzeń kręgowy (przyjmuje się, że α/β dla tego narządu, zależnie od odcinka, wynosi 1–2 Gy).

Odróżnienie zmian popromiennych od miejscowego postępu nowotworu w uprzednio napromienianym obszarze bywa trudne. W pracy przedstawiono przypadek chorej zakwalifikowanej do powtórnego napromieniania przerzutowego guza w piersiowym odcinku kręgosłupa, który w badaniu autopsyjnym okazał się martwicą po uprzedniej paliatywnej hipofrakcjonowanej radioterapii.

Opis przypadku

55-letnia chora na przewodowego raka piersi z przerzutami do kości została przyjęta do Kliniki Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w październiku 2013 roku w celu powtórnego napromieniania przerzutów do kręgosłupa. Chora nie podawała istotnych schorzeń współistniejących. W styczniu 2012 roku wykonano u niej amputację prawej piersi z powodu raka pT2N1M0, a następnie otrzymała uzupełniającą hormonoterapię, podczas której rozpoznano rozsiew do kości. We wrześniu 2012 roku chorą poddano paliatywnej radioterapii na obszar piersiowego odcinka kręgosłupa (Th6–Th10; pole 6 cm × 10 cm) w dawce 20 Gy w 4 frakcjach (1 frakcja na dobę) specyfikowanej

na głębokości 9 cm od skóry, z zastosowaniem techniki 2D i pojedynczej wiązki fotonów o energii 6 MV. Przy przyjęciu w celu ponownej radioterapii stan chorej był średniociężki, obecne były objawy zapalenia płuc. W wywiadzie kobieta podawała nasilające się od 2 miesięcy opasujące bóle jamy brzusznej z promieniowaniem do kończyn dolnych oraz występujące od 2 tygodni zaburzenia kontroli oddawania moczu i stolca. Z tych powodów otrzymywała deksametazon, ostatnio w dawce dziennej 24 mg. W badaniu neurologicznym stwierdzono symetryczne sznurowe zaburzenia czucia od poziomu około Th6, głównie w odcinkach proksymalnych, osłabienie siły mięśniowej oraz objawy piramidowe obu kończyn dolnych. Wskazywały one na zespół (częściowej) poprzecznej przerwy rdzenia, prawdopodobnie na poziomie Th6. Badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykazywało liczne lityczno-sklerotyczne ogniska w trzonach kręgów odcinka piersiowego i lędźwiowego kręgosłupa, bez zmiany ich wysokości. W obrazach T2-zależnych obserwowano podwyższenie sygnału rdzenia kręgowego od Th2 do Th11, które mogło odpowiadać zmianom popromiennym. Ponadto widoczny był obszar pasmowatego, długości około 54 mm i szerokości 8 × 9 mm, wzmocnienia pokontrastowego rdzenia na poziomie Th9–10–11, który nie wykazywał nieprawidłowego sygnału w obrazach T1-zależnych przed podaniem dożylnego środka kontrastowego, a budził niepokój wtórnego nacieku. W celu różnicowania nacieku nowotworowego od zmian popromiennych rdzenia wykonano u chorej badanie pozytonowej emisyjnej tomografii połączonej z komputerową tomografią (PET-KT) z podaniem fluorodeoksyglukozy, lecz ze względów technicznych było ono niediagnostyczne.

Równocześnie u chorej rozpoznano zapalenie płuc o etiologii kryptodlakowej. Pomimo wdrożenia celowanego przeciwgrzybiczego i przeciwbakteryjnego leczenia chora zmarła. W badaniu autopsyjnym ujawniono liczne, częściowo grzybicze ropnie płuc, a w wycinkach z rdzenia kręgowego martwicę tkanki nerwowej obejmującą obszar środkowej części odcinka piersiowego, która zajmowała niemal całą powierzchnię przekroju rdzenia. Martwicy towarzyszyło pogrubienie i zeszkliwienie ściany tętniczek wewnątrzrdzeniowych. Wykazano obecność licznych przerzutów w obrębie kości, jajników oraz szpiku kostnego, natomiast nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych w rdzeniu kręgowym.

Dyskusja

Popromienna martwica rdzenia kręgowego to rzadko występujące poważne powikłanie towarzyszące paliatywnej radioterapii z powodu przerzutów do kręgosłupa [7, 8]. W dobie wydłużającego się czasu przeżycia chorych

na zaawansowanego raka piersi zagadnienie to może nabierać znaczenia [9].

Objawy neurologiczne związane z popromienną martwicą rdzenia mogą wystąpić po upływie od kilku miesięcy do kilku lat od zakończenia radioterapii [10]. Według niektórych autorów czas pojawiania się objawów neurologicznych związanych z martwicą popromienną rdzenia kręgowego jest krótki — od 3 do 8 miesięcy, z medianą 5 miesięcy [9]. Objawy te zwykle narastają w czasie i w zależności od poziomu uszkodzenia obejmują drętwienia i przeczulicę dystalnych części kończyn, dysfunkcję zwieraczy oraz postępujące osłabienie siły mięśniowej, najczęściej prowadzące do para- lub tetraplegii [11].

W patofizjologii popromiennej martwicy rdzenia kręgowego główną rolę odgrywają uszkodzenia komórek śródbłonka naczyniowego oraz oligodendrocytów [12]. Badania prowadzone na rdzeniu szczurów z zastosowaniem konwencjonalnych dawek wykazały utratę mieliny rozpoczynającą się 2 tygodnie po zakończeniu radioterapii i postępującą w ciągu kolejnych miesięcy [12].

Poza wysokością dawki całkowitej i frakcyjnej istnieje szereg czynników związanych z ryzykiem wystąpienia popromiennej martwicy rdzenia kręgowego [13, 14]. Istotne znaczenie ma całkowity czas napromieniania, odstęp czasowy między frakcjami oraz rozległość napromienianego obszaru rdzenia, a także osobnicza i najczęściej niedająca się przewidzieć wrażliwość na promieniowanie. Ryzyko wystąpienia uszkodzeń popromiennych zwiększa współistnienie cukrzycy i chorób naczyniowych, a także jednoczesne stosowanie chemioterapii. Ryzyko martwicy popromiennej rdzenia istotnie wzrasta po przekroczeniu dawki biologicznej EQD2 (*equivalent dose in 2 Gy fraction*) 50 Gy i jest szacowane na 0,2%, 6% i 50% po podaniu jednorazowej dawki EQD2 wynoszącej odpowiednio 50 Gy, 60 Gy i 69 Gy [15]. W przypadku powtórnego napromieniania ryzyko martwicy popromiennej znacznie wzrasta i zależy głównie od sumarycznej dawki biologicznej. Jednocześnie, w związku z zachodzącymi procesami naprawy zmian popromiennych w rdzeniu kręgowym, istotne znaczenie ma czas, jaki upłynął od pierwszego napromieniania. Naprawa ta zachodzi najszybciej w pierwszych 8 tygodniach po napromienianiu; około 50% uszkodzeń popromiennych ulega regeneracji po upływie 6 miesięcy, ale procesy naprawcze obserwuje się także po upływie 1–3 lat od radioterapii [16]. U przedstawionej chorej izodoza obejmująca rdzeń kręgowy odpowiadała około 120% zadanej dawki. Przy założeniu α/β dla rdzenia kręgowego 2 Gy — podana dawka EQD2 na rdzeń wynosiła około 48–49 Gy.

Głównym celem diagnostyki różnicowej popromiennej martwicy rdzenia kręgowego jest wykluczenie innych przyczyn występujących objawów neurologicznych, w szczególności miejscowego postępu nowotworu, który

może być wskazaniem do powtórnego napromieniania. Rezonans magnetyczny, jako badanie z wyboru, typowo ujawnia jednak niespecyficzne zmiany, takie jak silny sygnał w obrazach T2-zależnych, obrzęk rdzenia kręgowego w obrazach T1-zależnych oraz pierścieniowate ogniska w rdzeniu kręgowym po podaniu dożylnego kontrastu [17]. W różnicowaniu popromiennej mielopatii bardziej swoiste jest obrazowanie PET-KT [18]. Zmiany martwicze, w odróżnieniu do intensywnie wychwytyjących fluorooksyglukozę ognisk nowotworu, nie wykazują wychwytu radioznacznika. Opisano jednakże przypadek popromiennego uszkodzenia rdzenia kręgowego przebiegający ze wzmożonym wychwytem w PET-KT, interpretowanym jako wynik braku mieliny we włóknach nerwowych napromienianego obszaru [19]. Wyższą swoistość i czułość badania PET-KT w różnicowaniu nawrotu nowotworu i martwicy popromiennej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego uzyskuje się przy użyciu ^{11}C -choliny jako radioznacznika [20].

Możliwości leczenia popromiennej martwicy rdzenia kręgowego są ograniczone. W niektórych przypadkach można uzyskać obiektywną poprawę pod wpływem stosowania kortykosteroidów, hiperbarycznego tlenu, alfa-tokoferolu, deferoksaminy, warfaryny i heparyny, a także bewacyzumabu [21].

W niniejszej pracy przedstawiono trudności w rozpoznawaniu popromiennej martwicy rdzenia. W opisanym przypadku to ciężkie powikłanie wystąpiło po zastosowaniu hipofrakcjonowanej radioterapii w dawce 20 Gy podanej w 4 frakcjach, która odpowiadała względnie bezpiecznej dawce biologicznej. Przyczyna powstania opisywanej poważnej mielopatii pozostaje niewyjaśniona, być może była ona spowodowana szczególną osobniczą wrażliwością chorej na promieniowanie jonizujące.

Piśmiennictwo

1. Kozlow W., Guise T.A. Breast Cancer Metastasis to Bone: Mechanisms of Osteolysis and Implications for Therapy. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 2005; 10: 169–180.
2. Harel R., Angelov L. Spine metastases: Current treatments and future directions. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 2696–2707.
3. Agarawal J.P., Swangsilpay T., van der Lindenz Y., Rades D., Jeremic B., Hoskin P.J. The Role of External Beam Radiotherapy in the Management of Bone Metastases. *Clin. Oncol.* 2006; 18: 747–760.
4. Roos D.E., Turner S.L., O'Brien P.C. i wsp. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases. (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05.). *Radiother. Oncol.* 2005; 75: 54–63.
5. Badzio A., Senkus-Konefka E., Jereczek-Fossa B. A. i wsp. 20 Gy in five fractions versus 8 Gy in one fraction in palliative radiotherapy of bone metastases. A multicenter randomized study. *Nowotwory Journal of Oncology* 2003; 53: 261–264.
6. Rades D., Stalpers L.J.A., Veninga T., Hoskin P.J. Spinal reirradiation after short-course rt for metastatic spinal cord compression. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 872–875.
7. Gibbs I.C., Patil C., Gerszten P.C., Adler J.R. Burton S.A. Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery* 2009; 64: A67–A72.
8. Harrington C., James M., Wynne C. Radiation Myelopathy after 36 Gy in 12 Fractions Palliative Chest Radiotherapy for Squamous Cell Can-

- cer of the Lung: Case Report and Review of Published Studies. *Clin. Oncol.* 2010; 22: 561–563.
9. Sahgai A., Ma L., Weinberg V. Reirradiation human spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82: 107–116.
 10. Kadir T., Sarica F.B., Ozgur K., Cekinmez M., Nur A.M. Delayed radiation myelopathy: Differential diagnosis with positron emission tomography/computed tomography examination. *Asian Journal of Neurosurgery* 2012; 7: 206–209.
 11. Dropcho E.J. Neurotoxicity of Radiation Therapy. *Neurol. Clin.* 2010; 28: 217–234.
 12. Mastaglia F., McDonald W., Yogendran K. Effects of x-radiation on the spinal cord: an experimental study of the morphological changes in central nerve fibers. *Brain* 1976; 99: 101–22.
 13. Okada S., Okeda R. Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology* 2001; 21: 247–265.
 14. New P. Radiation injury to the nervous system. *Curr. Opin. Neurol.* 2001; 14: 725–734.
 15. Kirkpatrick J.P., van der Kogel A.J., Schultheiss T.E. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76 (supl.): S42–S49.
 16. Nieder C., Grosu A.L., Andratschke N.H., Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61: 851–855.
 17. Alfonso E.R., De Gregorio M.A., Mateo P. i wsp. Radiation myelopathy in over-irradiated patients: MR imaging findings. *Eur. Radiol.* 1997; 7: 400–404.
 18. Maranzano E., Bellavita R., Floridi P. i wsp. Radiation-induced myelopathy in long-term surviving metastatic spinal cord compression patients after hypofractionated radiotherapy: A clinical and magnetic resonance imaging analysis. *Radiother. Oncol.* 2001; 60: 281–288.
 19. Chamroonrat W., Posteraro A., El-Haddad G., Zhuang H., Alavi A. Radiation myelopathy visualized as increased FDG uptake on positron emission tomography. *Clin. Nucl. Med.* 2005; 30: 560.
 20. Tan H., Chen L., Guan Y., Lin X. Comparison of MRI, F-18 FDG, and 11C-choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy. *Clin. Nucl. Med.* 2011; 36: 978–981.
 21. Soussain C., Ricard D., Fike J.R., Mazon J.J., Psimaras D., Delatte J.Y. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 2009; 374: 1639–1651.

