

Odczyn popromienny u chorych poddanych radioterapii z powodu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego

Ewa Ziółkowska, Tomasz Wiśniewski, Małgorzata Zarzycka

Oddział Radioterapii I Centrum Onkologii w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Radioterapia stanowi uznaną metodę leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dzięki ciągłemu postępowi we wdrażaniu zaawansowanych technik leczenia technika ta ostatnio dynamicznie się rozwija. Niezależnie od skuteczności radioterapii zawsze istnieje ryzyko powikłań związanych z jednoczesnym napromienianiem zdrowych tkanek otaczających guz. W efekcie oprócz komórek nowotworowych uszkodzeniu ulegają zdrowe tkanki znajdujące się w obszarze napromienianym. Objawy niepożądane po radioterapii, tak zwane odczyny popromienne, zależnie od przyjętego kryterium dzieli się na wczesne (ujawniające się w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po jego zakończeniu) oraz późne (występujące po miesiącach, a nawet latach). Zagadnienie powikłań po leczeniu za pomocą radioterapii powinno być jednym z podstawowych obszarów zainteresowania nie tylko onkologów, ale także lekarzy innych specjalności, którzy mogą mieć kontakt z chorymi po leczeniu przeciwnowotworowym. Celem pracy jest przybliżenie lekarzom klinicytom zagadnienia odczynów popromiennych u pacjentów z guzami OUN poddanych radioterapii oraz problemów związanych z procesem radioterapii w tej grupie chorych.

Polski Przegląd Neurologiczny 2014; 10 (3): 106–113

Słowa kluczowe: odczyn popromienne, radioterapia, nowotwory OUN

Wprowadzenie

Radioterapia jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia zmian chorobowych zlokalizowanych wewnątrzczaszkowo. Odgrywa istotną rolę zarówno w terapii łagodnych (malformacje naczyniowe, nerwiaki nerwu VIII, oponiaki, gruczolaki przysadki), jak i złośliwych guzów nowotworowych (pierwotne guzy mózgu, ogniska przerzutowe do ośrodkowego układu nerwowego [OUN]). To metoda miejscowego leczenia nowotworów z wykorzystaniem energii promieniowania jonizującego. Podczas leczenia dąży się do zastosowania u pacjenta możliwie dużej dawki promieniowania na obszar guza, z jednoczesną maksymalną ochroną zdrowych tkanek, wykorzystując wysoce specjalistyczną aparaturę do planowania, prowadzenia i kontroli terapii napromienianiem. Najczęściej stosuje się teleradioterapię, czyli napromienianie z pól zewnętrznych. Standardowe leczenie trwa 6–8 tygodni. Pacjent otrzymuje dawkę całkowitą 54–60 Gy we frakcjach po 2 Gy raz dziennie przez 5 dni w tygodniu. Innym sposobem leczenia energią promienistą jest brachyterapia, która polega na umieszczaniu źródeł promieniowania wewnątrz guza lub w jego najbliższym otoczeniu [1, 2]. Działanie promieniowania nie ogranicza się do samego guza nowotworowego, ale obejmuje także otaczające zdrowe tkanki, wywołując różne objawy kliniczne. Są one spowodowane śmiercią komórek lub procesami gojenia rozpoczynającymi się w obrębie napromienianych tkanek. Skutki napromieniania mogą się utrzymywać kilka tygodni, miesięcy lub nawet lat po leczeniu [3]. Z tego powodu rozpoznaniem i leczeniem odczynów

Adres do korespondencji: dr n. med. Ewa Ziółkowska
Oddział Radioterapii I
Centrum Onkologii
ul. dr Romanowskiej 2, 85–796 Bydgoszcz
tel.: 52 3743374
e-mail: ziolkowskae@co.bydgoszcz.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2014, tom 10, 3, 106–113
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.
Copyright © 2014 Via Medica

popromiennych w tej grupie chorych zajmują się nie tylko onkolodzy, lecz często lekarze innych specjalności, w tym neurologi. Celem artykułu jest przybliżenie, na podstawie własnych doświadczeń autorów i przeglądu współczesnego piśmiennictwa, lekarzom neurologom problematyki odczynów popromiennych u pacjentów z guzami OUN poddanych radioterapii.

Patomechanizm zmian

Uszkodzenia naczyniowe

Śródbłonek naczyń jest najbardziej wrażliwą tkanką w mózgu. Zaobserwowano wiele zmian histopatologicznych powstających pod wpływem radioterapii. W pierwszym etapie dochodziło do osłabienia wiązań między śródbłonkiem a błoną podstawną, wakuolizacji cytoplazmy, obrzęku jąder komórkowych. Następnie obserwowano stopniową utratę komórek śródbłonka z jednoczesną, następczą proliferacją endotelium, prowadzącą do pogrubienia ściany naczynia. Uszkodzenie błony wewnętrznej naczyń aktywuje płytki, które przylegają do ubytków, formując skrzepliny. Zmiany te można zaobserwować w ciągu tygodni i miesięcy po zakończeniu radioterapii. Jednocześnie dochodzi do nieprawidłowej proliferacji komórek śródbłonka, pogrubienia ściany naczynia i wypełnienia światła kolagenem, co prowadzi do lokalnego niedokrwienia tkanki nerwowej [4, 5]. Zwolennicy teorii naczyniowej uważają, że uszkodzenie naczyń prowadzi do niedokrwienia i następnie martwicy istoty białej mózgu. Z jednej strony w licznych doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że istnieje związek między czasem i dawką napromieniania a zmniejszeniem liczby naczyń w mózgu [6, 7]. Z drugiej strony istnieją również dowody na wystąpienie popromiennej martwicy mózgu bez zmian w naczyniach [7].

Uszkodzenie komórek nerwowych

Śródbłonek nie jest jedyną formacją komórkową wrażliwą na radioterapię. Na podstawie doświadczeń na zwierzętach udowodniono, że pod wpływem napromieniania dochodzi do ograniczenia populacji komórek progenitorowych dla oligodendrocytów (O-2A). Powoduje to zmniejszenie liczby dojrzałych oligodendrocytów i w konsekwencji demielinizację osłonek nerwowych. Niezależnie od wyników badań dotyczących komórek progenitorowych wykazano również, że pod wpływem promieniowania jonizującego następuje apoptoza dojrzałych oligodendrocytów [4]. W nowszych badaniach dowiedziono, że napromienianie po-

woduje także proliferację astrocytów i komórek mikrogleju [8, 9]. Zgodnie z klasycznym modelem odczynów popromiennych powstają one wskutek uszkodzenia DNA i utraty populacji komórek wolno dzielących się. Uważano, że neurony u osoby dorosłej nie ulegają podziałom, są więc radiooporne i nie uczestniczą bezpośrednio w popromiennym uszkodzeniu mózgu [10]. Nowe dane wykazały jednak, że przewlekłe i postępujące zaburzenie funkcji poznawczych może dotyczyć zarówno dzieci, jak i dorosłych poddanych radioterapii na obszar mózgowia. Może to sugerować, że neurony są jednak wrażliwe na napromienianie [11–13]. W badaniach *in vitro* dowiedziono występowania popromiennych zaburzeń aktywności komórek hipokampa z dysfunkcją przewodnictwa synaptycznego, generowania potencjału, ekspresji genów [14]. Co istotne, doświadczenia na zwierzętach wskazują, że napromienianie mózgu prowadziło do zmniejszenia liczby komórek progenitorowych w rejonach odpowiedzialnych za neurogenezę [15]. Szczury poddane radioterapii na obszar mózgu miały w rejonie hipokampa tylko 3% nowych neuronów w stosunku do szczurów nienapromienianych. Istotny jest fakt, że zwierzęta napromieniano pojedynczą dawką 10 Gy, która nie wywołuje jeszcze demielinizacji ani zmian w naczyniach mózgowych [15]. W kolejnym doświadczeniu nienapromieniane komórki progenitorowe przeszczepiono do hipokampa zwierzęcia poddanego uprzednio radioterapii i nie zaobserwowano powstawania nowych neuronów. Może o tym świadczyć to, że radioterapia prowadzi nie tylko do zniszczenia komórek progenitorowych, ale również mikrośrodowiska niezbędnego do neurogenety [16].

Powstawanie wtórnych nowotworów

Do stochastycznych powikłań popromiennych zalicza się również powstawanie wtórnych nowotworów. Z definicji każda dawka może się przyczynić do inicjacji procesu nowotworowego i nie można wyodrębnić dawki progowej, która byłaby bezpieczna. Każde zwiększenie dawki pochłoniętej przez tkankę zwiększa również ryzyko rozwoju nowotworu [17].

Następstwa biologiczne

Obrzęk naczynioruchowy mózgu

W pierwszych tygodniach po napromienianiu można zaobserwować wczesne zmiany demielinizacyjne, które zwykle ograniczają się do rozproszonych ognisk rozplemu astrocytów i mikrogleju oraz pojedynczych skupisk komórek

jednojądrzastych zlokalizowanych okołonaczyniowo. Stopniowo tkanka nerwowa ulega uszkodzeniu z ujawnieniem się obszarów ubytku mielin, oraz proliferacją i degeneracją komórek gleju. Dochodzi również do zmian naczyniowych pod postacią utraty komórek śródbłonna, proliferacji i okluzji drobnych naczyń. Czasami, w wyniku nieszczelności naczyń, można zaobserwować okołonaczyniowe depozyty krwinek. Gdy liczba uszkodzonych komórek śródbłonna przekroczy punkt krytyczny, dochodzi do rozwoju obrzęku naczyniopochodnego wskutek wzrostu przepuszczalności naczyń oraz ich rozszerzenia [5].

Popromienna martwica mózgu i rdzenia

Rozwijające się zapalenia okołonaczyniowe powoduje obrzęk naczyniopochodny istoty białej i w konsekwencji przyczynia się do powstania ognisk martwiczych. Pojawiający się rozrost błony wewnętrznej doprowadza do zmniejszenia przekroju naczyń i upośledza przepływ mózgowy. Opiswane zmiany rozwijają się w ciągu wielu lat po napromienianiu i prowadzą do martwicy popromiennej, określanej też mianem radionekrozy. Martwica popromienna rozwija się u 1% pacjentów otrzymujących 50,4 Gy i u 5% tych, którzy otrzymali dawkę 64,8 Gy. W rozwoju martwicy znaczenie ma zarówno dawka całkowita, jak i dawka frakcyjna. Chemioterapia stosowana jednocześnie lub jako leczenie uzupełniające wyraźnie zwiększa ryzyko tego powikłania. Martwica popromienna dotyczy zwykle płatów skroniowych i płatów czołowych, z charakterystyczną lokalizacją zmian w okolicy rogów przednich komór bocznych mózgu, i wciąż jest najgroźniejszym powikłaniem radioterapii w obszarze OUN. Szczyt jej występowania przypada między 1. a 3. rokiem po napromienianiu. Martwica popromienna może się także pojawić w późniejszym okresie. Zmiany nigdy nie występują bezpośrednio po radioterapii, ale dopiero po 6–12 miesiącach. Powikłanie to klinicznie objawia się bólami głowy, sennością, niedoczynnością przysadki, uszkodzeniem wzroku i słuchu oraz innymi ogniskowymi objawami ubytkowymi zależnymi od lokalizacji martwicy. Może być ona trudna do odróżnienia (klinicznie i radiologicznie) od wznowy guza mózgu. W przypadku podejrzenia martwicy leczenie rozpoczyna się od steroidów, ponieważ zawsze współistnieje ona z obrzękiem mózgu [18].

Leukoencefalopatia

Leukoencefalopatia to pojęcie obejmujące wiele chorób zwyrodnieniowych OUN. W przypadku

radioterapii pojawia się najczęściej po napromienianiu całego mózgowia. Okres latencji wynosi przeciętnie 1–2 lata. Objawia się zaburzeniami pamięci oraz napadami padaczkowymi. W badaniu metodą tomografii komputerowej (TK) można zaobserwować ogniska hipodensyjne w istocie białej. Częściej dotyczy pacjentów, u których stwierdzono ogniska leukoarajozy w badaniach obrazowych wykonanych przed radioterapią oraz osób w wieku powyżej 65 lat [19, 20]. Dla wystąpienia leukoencefalopatii znaczenie ma całkowita dawka zastosowanej radioterapii i sposób jej frakcjonowania. Obraz zmian zależy także od wieku chorego, objętości mózgu poddanej radioterapii oraz czasu, jaki upłynął od leczenia do wykonania badania [21].

Mikroangiopatia mineralizująca

Mikroangiopatia mineralizująca to proces ujawniający się pod postacią wewnątrzmożgowych zwapnień, które lokalizują się w typowych obszarach, takich jak okolica podkorowa, jądro soczewkowate oraz jądro zębate mózdzku [22]. Jej najczęstszą przyczyną jest radioterapia OUN, często skojarzona z chemioterapią. Diagnostyka nie jest trudna, ponieważ zwapnienia są dobrze widoczne w badaniu TK. Czasami zwapnienia w badaniu MR mogą powodować paradoksalnie zwiększony sygnał w obrazach T1-zależnych [23].

Zespół odwracalnej encefalopatii tylnej

Zespół odwracalnej encefalopatii tylnej (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) jest zespołem objawów obejmującym bóle głowy, zaburzenia widzenia, okresy zamroczenia i napady padaczkowe. Powodują go różne czynniki, między innymi immunosupresja, ciężkie nadciśnienie tętnicze czy radioterapia. Zespół ten spowodowany lekiem może wystąpić po cyklosporynie, terapii antyretrowirusowej, erytropoetynie, interferonie alfa, steroidach, cisplatinie, metotreksacie, cytarabinie, winkrystynie oraz asparaginazie [24]. Po raz pierwszy PRES opisano w 1996 roku. Najczęściej objawy występują w ciągu 3 tygodni od radioterapii. Za podłoże patogenetyczne przyjmuje się uszkodzenie bariery krew–mózg prowadzące do pozanaczyniowego przesięku płynu. W badaniu MR charakterystyczne są zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych występujące obustronnie w okolicach potyliczno-ciemiennowych. Objawy zwykle ustępują samoistnie po 1–2 tygodniach [25].

Nowotwory wtórne

Jednym z najlepiej poznanych środowiskowych czynników rozwoju guzów mózgu jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące. Najczęściej ma to miejsce podczas napromieniania pacjenta z powodu nowotworu zlokalizowanego w pobliżu OUN lub podczas leczenia białaczki. Średni okres latencji wynosi 10–15 lat od zakończenia radioterapii. Najczęstszym nowotworem wtórnym w obrębie OUN są oponiaki. Ryzyko indukowania wtórnego nowotworu związanego z radioterapią w dobie wykorzystywania nowoczesnej aparatury medycznej i zaawansowanych technik napromieniania jest znikome i szacowane na 1–2% [26].

Naczyniaki jamiste

Opóźniony odczyn popromienny może się niekiedy ujawnić pod postacią zwyrodnień naczyńniowych, takich jak teleangiektazje lub naczyniaki jamiste. Teleangiektazje najczęściej występują w okresie 3–9 miesięcy od radioterapii. Rozwój naczyniaka jamistego trwa dłużej, a okres latencji po napromienianiu wynosi od roku do 26 lat. Przypuszcza się, że powstawaniu naczyniaków sprzyja zwiększona sekrecja czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), którą zaobserwowano w zwierzęcym modelu popromiennego uszkodzenia rdzenia. Wraz z innymi czynnikami angiogennymi VEGF mógłby zainicjować neoangiogenezę prowadzącą do powstania teleangiektazji lub naczyniaków. Jako potencjalną przyczynę malformacji naczyńniowych bierze się również pod uwagę bezpośrednie uszkodzenie DNA komórek śródbłonna przez promieniowanie jonizujące [27].

Pseudoprogresja i pseudoregresja

Pseudoprogresja to zjawisko polegające na występowaniu zmian w badaniach obrazowych sugerujących progresję guza, które samoistnie ustępują w okresie 3–6 miesięcy [28]. Mogą im towarzyszyć objawy kliniczne, lecz nie jest to warunek konieczny. Najczęściej ujawnia się w ciągu 3 miesięcy od zakończenia radiochemioterapii, szczególnie z zastosowaniem temozolamidu. Obserwuje się wzmożony wychwyt środka kontrastowego w obrazach T1-zależnych z towarzyszącym lokalnym obrzękiem [29, 30]. Zjawisko to po raz pierwszy opisali w 1979 roku Hoffmana i wsp. [31], natomiast pełen opis przedstawili Wit i wsp. w 2004 roku [32]. Częstość występowania tego zjawiska jest zróżnicowana, zależna od metody badania, i zawiera się w przedziale 12–64% [28, 29].

Zakłada się, że wśród pacjentów z wczesną progresją (w ciągu 3 miesięcy od zakończenia radiochemioterapii) u około 30% występuje zjawisko pseudoprogresji guza. Większość z tych osób jest poddana uzupełniającej chemioterapii temozolomidem, refundowanym przypadku braku progresji choroby. Z tego względu od właściwej interpretacji obserwowanych zmian w badaniach obrazowych zależy, czy u danego pacjenta leczenie będzie kontynuowane. Podłoże patofizjologiczne tego procesu nie jest w pełni poznane [29]. Przypuszczalnie dochodzi do miejscowej reakcji zapalnej, wtórnej do popromiennego uszkodzenia naczyń i oligodendrogleju. Inni autorzy postulują, że pseudoprogresja jest wynikiem przesadnej reakcji guza i otaczającej tkanki nerwowej na radiochemioterapię i z tego względu może być objawem korzystnym rokowniczo [28, 33, 34]. Nowoczesne techniki obrazowania OUN, w tym sekwencje dynamiczne lub perfuzyjne MR, spektroskopia MR lub badanie PET-KT cechują się większą czułością w różnicowaniu faktycznej progresji guza od rzekomej. Obecnie trwają badania prospektywne służące walidacji tych metod [35–37]. Do czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia pseudoprogresji guza zalicza się liczne mutacje — nadekspresję p53, hipermetylację MGMT czy mutację IDH1 [38–41]. Natomiast nie wykazano jednoznacznie, aby wystąpienie zjawiska pseudoprogresji było czynnikiem wpływającym na rokowanie [42].

Pseudoodpowiedź to czasowa poprawa radiologiczna po zastosowaniu leków antyangiogennych w wyniku zmniejszenia przepuszczalności naczyń guza. Nie wpływa ona na rokowanie ani poprawę stanu klinicznego chorego [43]. U pacjentów leczonych bewacyzumabem z powodu wznowy glejaka wielopostaciowego często obserwowano progresję, która w badaniach obrazowych nie cechowała się zwiększonym wychwytem środka kontrastowego, prawdopodobnie wskutek normalizacji funkcji patologicznych naczyń guza. Po przerwaniu terapii wspomnianym lekiem często obserwowano gwałtowne pogorszenie stanu klinicznego. Lek ten, wykazując działanie antyangiogenne, zmniejszał obrzęk mózgu pochodzenia naczyniowego. Jego nagłe odstawienie prowadziło do nasilonych zmian neurozwyrodnieniowych [44]. Natomiast metaanaliza 16 badań wykazała, że zastosowanie bewacyzumabu u pacjentów z martwicą popromienną skutkuje istotną statystycznie poprawą widoczną w badaniach obrazowych. Przypuszcza się, że w czasie rozwoju

martwicy popromiennej dochodzi do uwolnienia znacznych ilości VEGF, które potęgują uszkodzenie bariery krew–mózg. Zastosowanie bewacyzumabu, który jest przeciwciałem anti-VEGF, ma przeciwdziałać tym niekorzystnym zmianom [45].

Wczesne i późne objawy kliniczne

Objawy niepożądane po radioterapii — tak zwane odczyny popromienne — zależnie od przyjętego kryterium dzieli się na wczesne (ujawniające się w trakcie leczenia i/lub bezpośrednio po jego zakończeniu w czasie do 3–6 miesięcy) oraz późne (występujące po 6 miesiącach, a nawet latach od zakończenia terapii). Powikłania wczesne zwykle trwają krótko i najczęściej są odwracalne, pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia wspomagającego [46]. Późny odczyn popromienny rozwija się powoli, skrycie, często imitując inne choroby układu nerwowego. Z czasem objawy ulegają nasileniu i mają charakter nieodwracalny. Z tego względu głównymi celami postępu w technice radioterapii są zapobieganie i minimalizacja późnych powikłań ze strony układu nerwowego. Odczyn ten rzadko obserwuje się u pacjentów leczonych paliatywnie z powodu przerzutów do OUN ze względu na spodziewany krótki okres przeżycia. Ryzyko późnych zmian popromiennych wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki frakcyjnej i całkowitej [47].

Zastosowanie radioterapii w leczeniu guzów CUN może prowadzić do uszkodzenia tkanek i narządów znajdujących się w napromienianym polu. Zmiany najczęściej obserwuje się w strukturach OUN, narządzie wzroku i skórze.

Mózgowie

Najczęstszym obserwowanym objawem klinicznym jest uczucie zmęczenia, które pojawia się zwykle kilka tygodni po pierwszej radioterapii i trwa 3–6 miesięcy, ale u części pacjentów może przejść w fazę przewlekłą. Natężenie dolegliwości jest z reguły łagodne lub umiarkowane. Charakterystyczną cechą zespołu zmęczenia występującego po radioterapii jest brak poprawy po odpoczynku. W rzadkich przypadkach ostre reakcje popromienne w OUN przebiegają gwałtownie, ale wówczas stanowią bezpośrednie zagrożenie życia chorego i wymagają szybkiej interwencji. Występują pod postacią nasilonych neurologicznych objawów ogniskowych, napadów padaczkowych oraz zaburzeń czynności życiowych. Postępowanie terapeutyczne w takich sytuacjach polega na podawaniu leków obniżających ciśnienie śród-

czaszkowe, leków przeciwobrzękowych i pilnej konsultacji neurochirurgicznej w celu ustalenia wskazań do leczenia przyczynowego [48].

Późny odczyn popromienny związany z uszkodzeniem OUN występuje pod postacią zaburzeń funkcji poznawczych, objawiających się wolnym kojarzeniem faktów, zaburzoną koncentracją, osłabieniem pamięci krótkoterminowej oraz trudnością w wysławianiu. W skrajnych przypadkach może przypominać otępienie typu Alzheimerera. Co interesujące, dolegliwości te mogą się nawet pojawić po radioterapii małymi dawkami całkowitymi (20–24 Gy). Do tej pory nie udało się udowodnić skuteczności leków prokognitywnych w tej grupie pacjentów. Trwają badania nad zastosowaniem donepezylu lub wyciągu z miłorzębu japońskiego w tym zakresie [48].

Rdzeń kręgowy

Wczesne, tak zwane przejściowe, popromienne uszkodzenie rdzenia kręgowego występuje najczęściej 1–6 miesięcy po zakończonej radioterapii. Istotą tego powikłania jest demielinizacja włókien czuciowych wywołująca w efekcie parestezje (uczucie mrowienia, drętwienia w okolicy kręgosłupa i kończynach). Klinicznie manifestuje się jako tak zwany objaw Lhermitte'a polegający na występowaniu w ciągu 2–4 miesięcy od zakończenia radioterapii charakterystycznych mrowień (uczucie przechodzenia prądu) podczas zginania szyi ku przodowi. Objaw ten zazwyczaj ustępuje samoistnie w okresie kilku miesięcy i nie wymaga leczenia. Późne następstwa uszkodzenia rdzenia kręgowego w postaci martwicy popromiennej obecnie są wyjątkowo rzadkie, a jej wystąpienie tłumaczy się indywidualną nadwrażliwością na działanie promieniowania jonizującego. Powikłania popromienne polegają na uszkodzeniu istoty białej rdzenia kręgowego i/lub drobnych naczyń krwionośnych, co prowadzi do objawów deficytu neurologicznego [49].

Narząd wzroku

W przypadku napromieniania nowotworów OUN może dojść do powikłań popromiennych ze strony narządu wzroku. Mogą one dotyczyć rogówki, soczewki, siatkówki, nerwów wzrokowych i gruczołów łzowych [50]. Ryzyko uszkodzenia wzroku w przypadku napromieniania guzów siodła tureckiego i okolicy nadsiodłowej przekracza 20% [51].

Retinopatia to proces chorobowy dotyczący naczyń siatkówki oka. Objawia się mikrotętnia-

kami widocznymi w angiografii fluoresceinowej, obrzękiem płamki żółtej, wysiękami twardymi i płomykowatymi krwotokami, rozległymi teleangiektazjami, a także niedokrwienną martwicą siatkówki, charakteryzującą się licznymi zatorami tętniczek i powstaniem wysięków typu „kłębków waty”. Czas, w którym może wystąpić retinopatia popromienna, jest bardzo różny i trudny do przewidzenia, najczęściej jest to okres od 6 miesięcy do 3 lat od zakończenia radioterapii [52].

Innym poważnym i często występującym powikłaniem po radioterapii w obszarze gałki ocznej jest zaćma, która powstaje wskutek uszkodzenia nabłonka torebki soczewki, zwłaszcza okolicy równika. Wiąże się to z dużą radiowrażliwością soczewki, lecz obecnie powikłanie to nie jest groźne, gdyż ostrość wzroku można efektywnie poprawić poprzez leczenie chirurgiczne [53].

Zaburzenia funkcji gruczołu łzowego

Kolejnym powikłaniem jest uszkodzenie gruczołu łzowego powodujące zaburzenia w produkcji łez, a tym samym zespół suchego oka. Zespół ten objawia się uszkodzeniem nabłonka powieki i rogówki, co powoduje obrzęk, owrzodzenie i większą wrażliwość na infekcje. Po pewnym czasie następuje zmętnienie rogówki, a nawet jej zniszczenie. Chorzy z tym zespołem skarżą się na zwiększoną wrażliwość soczewek podczas wiatru, światłowstręt, ból i uczucie piasku w oku. Dolegliwości związane z zespołem pojawiają się dość szybko, bo około 4 tygodnie po zakończonym leczeniu [54].

Neuropatia nerwu wzrokowego

Neuropatia nerwu wzrokowego powstaje w przypadku leczenia guzów umiejscowionych blisko skrzyżowania wzrokowego, nerwu wzrokowego lub płamki. Pojawia się zwykle 6–24 miesięcy po napromienianiu i jest najczęstszą przyczyną pogorszenia ostrości wzroku, mogącą nawet prowadzić do jego utraty [55]. Charakteryzuje się obrzękiem tarczy nerwu II, obecnością okołotarczowych wysięków twardych, wybroczyn lub płynu podsiatkówkowego. Często można również stwierdzić obecność zawałów warstwy włókien nerwowych w postaci „kłębków waty” [56]. Najistotniejszym czynnikiem wpływającym na uszkodzenie nerwu wzrokowego jest wielkość dawki całkowitej zaaplikowanej w tym miejscu, przy czym ryzyko uszkodzenia nerwu wzrasta ze zwiększeniem dawki [54].

Czynniki ryzyka reakcji popromiennych

Ryzyko wystąpienia, nasilenie oraz rodzaj wczesnych i późnych odczynów popromiennych zależą od wielu czynników zewnętrznych determinujących odpowiedź zdrowych tkanek na promieniowanie jonizujące [57].

Czynniki związane z radioterapią

Czynniki związane z radioterapią obejmują rodzaj i energię napromieniania, zaaplikowaną dawkę całkowitą, dawkę frakcyjną i czas leczenia. Współczesny sposób frakcjonowania radioterapii wywodzi się z obserwacji, że organizm na poziomie komórkowym łatwiej toleruje dawkę rozłożoną na kilka frakcji podawanych w odpowiednich odstępach czasu. Jest to naturalną konsekwencją niezbędnego czasu potrzebnego na uruchomienie mechanizmów naprawczych i usunięcia uszkodzeń w zdrowych tkankach. Ryzyko uszkodzenia zdrowych tkanek wzrasta w przypadku kojarzenia radioterapii z chemioterapią [57]. Ważna jest również objętość zdrowych tkanek poddanych dużym dawkom promieniowania. Większe objętości zwiększają ryzyko zaburzenia czynności narządów. Tolerancja zdrowych tkanek zależy ponadto od ich budowy. Na przykład ślinianki mają budowę odpowiadającą modelowi połączeń równoległych, czyli uszkodzenie jednej podjednostki lub grupy skupionej w zraziku nie jest równoznaczne z upośledzeniem funkcji całego narządu. Zatem ślinianki mogą tolerować zastosowanie dużych dawek w małej objętości, ale dużo gorzej tolerują zastosowanie małych dawek na cały narząd. W przypadku OUN podział na podjednostki czynnościowe jest mniej wyraźny. Tkankę mózgu zalicza się do modelu mieszanego (szeregowo-równoległego) połączeń podjednostek czynnościowych, co zapewnia większą liczbę komórek w podjednostkach skutkującą większą tolerancją tkanek na napromieniowanie. Inaczej jest w przypadku narządów o organizacji szeregowej — na przykład w rdzeniu kręgowym czy pniu mózgu, w których uszkodzenie zaledwie jednej z podjednostek funkcjonalnych wywołuje przerwanie funkcji całego łańcucha pozostałych podjednostek, nawet nieuszkodzonych, co prowadzi do wyłączenia z funkcjonowania znacznie większej liczby komórek niż zostało bezpośrednio uszkodzonych [58]. Zawartość wody i tlenu w napromienianych komórkach to dodatkowe czynniki wpływające na tolerancję leczenia energią promienistą, a wrażliwość nowotworu na radioterapię jest tym większa, im lepiej jest on utlenowany.

Podsumowując, wykazano, że na odczyn popromienne ze strony OUN wpływają niekorzystnie następujące czynniki: duża dawka całkowita radioterapii (> 60 Gy), dawka frakcyjna przekraczająca 2,0 Gy, większa objętość mózgu poddana napromienianiu (> 1/3 objętości mózgu) [59].

Czynniki związane ze współistniejącymi schorzeniami

Do takich czynników zalicza się przebyty uraz lub zabieg operacyjny w miejscu napromienianym i/lub współwystępowanie innych schorzeń wewnętrznych. Należy w tym przypadku wymienić stany związane z upośledzeniem krążenia spowodowane cukrzycą i chorobami naczyń krwionośnych oraz nadciśnieniem tętniczym [59]. Czynnikiem modyfikującym odczyn popromienny może być również wiek, lecz nie wolno traktować samego wieku jako przyczyny, z powodu której odstępuje się od zastosowania radykalnego schematu leczenia. Niektórzy pacjenci mogą wykazywać genetycznie uwarunkowaną podatność na rozwój uszkodzeń popromiennych. Przykładem chorych z takimi zaburzeniami genetycznymi są osoby z zespołem ataksja–teleangiectazja czy zespołem Nijmegen, w których istnieje nadwrażliwość prawidłowych komórek na uszkadzające działanie promieniowania jonizującego. Jest ona wynikiem nieprawidłowego funkcjonowania genów biorących udział w procesach popromiennej naprawy uszkodzonego DNA, w efekcie czego dochodzi do rozwoju nasilonych i rozległych odczynów popromiennych [60].

Czynniki związane z nowotworem

W mechanizmie powstawania odczynów popromiennych niezwykle ważna jest rola samego nowotworu. Oprócz działania promieniowania obecność nowotworu może sprzyjać uszkodzeniom otaczających prawidłowych tkanek. Nowotwory wpływają na otaczające tkanki poprzez różne mechanizmy. Fizycznie zaburzają prawidłową architekturę tkanki, powodując uszkodzenia, które mogą się nakładać na uszkodzenia wywołane promieniowaniem jonizującym. Od strony biochemicznej oddziaływanie nowotworu na prawidłową tkankę jest dychotomiczne. Z jednej strony wydziela on w sposób ciągły do przestrzeni międzykomórkowych swoiste substancje peptydowe o aktywności czynników wzrostu. Czynniki te stymulują podziały komórkowe, prowadząc do zwiększenia frakcji wzrostowej komórek i broniąc w ten sposób zdrowe tkanki przed niszczącym działaniem promieniowania. Jednak nowotwo-

ry wydzielają również enzymy proteolityczne, które ułatwiają naciekanie i przerzutowanie. Podwyższona aktywność wielu enzymów proteolitycznych może wpływać na stopień nasilenia miejscowego odczynu popromiennego [61].

Podsumowanie

Popromienne uszkodzenie układu nerwowego istotnie wpływa na jakość życia pacjenta, ponieważ jego codzienna aktywność zależy w dużej mierze od sprawnie funkcjonującego układu nerwowego. Mimo znacznego postępu, jaki się dokonał w ostatnich latach w zakresie technik radioterapii OUN, objawy niepożądane związane z tym leczeniem nadal stanowią istotny problem. Coraz lepsze wyniki leczenia oraz dłuższy okres przeżycia chorych zwiększają znaczenie umiejętnego postępowania terapeutycznego w przypadku powikłań po leczeniu przeciwnowotworowym. Rozwój nowoczesnych technik planowania leczenia i przeprowadzania radioterapii spowodował, że odsetek powikłań po leczeniu uległ zmniejszeniu i mieści się w zakresie 2–10%. Stosowane coraz częściej radioterapia stereotaktyczna oraz radiochirurgia wytyczają nowe kierunki bezpiecznego napromieniania pacjentów z guzami OUN i stwarzają nadzieję na dalsze zmniejszanie częstości występowania powikłań popromiennych w tej grupie chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Loeffler J.S., Alexander E., Wen P.Y. i wsp. Results of stereotactic brachytherapy used in the initial management of patients with glioblastoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990; 82: 1918–1921.
2. Spych M., Fijuth J., Klonowicz M., Radek M. Techniki stereotaktyczne w radioterapii guzów ośrodkowego układu nerwowego. *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3: 135–139.
3. Wygoda A., Składowski K., Szaśniadek W., Hutnik M. Ostry odczyn popromienny błon śluzowych u chorych na raka regionu głowy i szyi. *Współcz. Onkol.* 2007; 4: 210–219.
4. Belka C., Budach W., Kortmann R.D., Bamberg M. Radiation induced CNS toxicity — molecular and cellular mechanisms. *Br. J. Cancer* 2001; 85: 1233–1239.
5. Coderre J.A., Morris G.M., Micca P.L. i wsp. Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiat. Res.* 2006; 166: 495–503.
6. Calvo W., Hopewell J.W., Reinhold H.S., Yeung T.K. Time- and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single doses of X rays. *Br. J. Radiol.* 1988; 61: 1043–1052.
7. Schultheiss T.E., Stephens L.C. Permanent radiation myelopathy. *Br. J. Radiol.* 1992; 65: 737–753.
8. Chiang C.-S., McBride W.H., Withers H.R. Radiation induced astrocytic and microglial cellular hyperplasia. *Radiother. Oncol.* 1993; 29: 60–68.
9. Mildenberger M., Beach T.G., McGeer E.G., Ludgate C.M. An animal model of prophylactic cranial irradiation: histologic effects at acute, early and delayed stages. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 18: 1051–1060.
10. Shaw E.G., Robbins M.E. The management of radiation-induced brain injury. W: Small W., Woloschak G.E. (red.). *Radiation toxicity. A practical guide.* Springer Science, New York 2006: 7–22.
11. Anderson V.A., Godber T., Simbert E., Weiskop S., Ekert H. Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: a longitudinal study. *Br. J. Cancer* 2000; 82: 255–262.
12. Crossen J.R., Garwood D., Glatstein E., Neuwelt E.A. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 627–642.

13. Surma-aho O., Niemala M., Vilkki J. i wsp. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 2001; 56: 1285–1290.
14. Pellmar T.C., Lepinski D.L. Gamma radiation (5–10 Gy) impairs neuronal function in the guinea pig hippocampus. *Radiat. Res.* 1993; 136: 255–261.
15. Monje M.L., Mizumatsu S., Fike J.R., Palmer T. Irradiation induced neural precursor-cell dysfunction. *Nat. Met.* 2002; 8: 955–961.
16. Monje M.L., Toda H., Palmer T.D. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 2003; 302: 1760–1764.
17. Kaczmarczyk R., Turowski K., Pęszyński J. Występowanie popromiennego uszkodzenia mózgu po telegammaterapii z powodu niskozróżnicowanego guza mózgu. W: Imieliński B.M., Sloniewski P. (red.). *Chirurgia podstawy cząstki i zastosowanie minimalnie inwazyjnych technik w neurochirurgii*. AteX, Gdańsk 1998.
18. Lampert P.W., Davis R.L. Delayed effects of radiation on the human central nervous system; "early" and "late" delayed reactions. *Neurology* 1964; 14: 912–917.
19. Conill C., Berenguer J., Vargas M. i wsp. Incidence of radiation-induced leukoencephalopathy after whole brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Clin. Transl. Oncol.* 2007; 9: 590–595.
20. Ebi J., Sato H., Nakajima M., Shishido F. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85: 1212–1217.
21. Jurkiewicz E., Bekiesińska-Figatowska M., Wagiel E. i wsp. Magnetic resonance imaging of white matter injury after radio- and chemotherapy. *Pol. J. Radiol.* 2004; 69: 92–99.
22. Shanley D.J. Mineralizing microangiopathy: CT and MRI. *Neuroradiology* 1995; 37: 331–333.
23. Suzuki S., Nishio S., Takata K., Morioka T., Fukui M. Radiation-induced brain calcification: paradoxical high signal intensity in T1-weighted MR images. *Acta Neurochir. (Wien)* 2000; 142: 801–804.
24. Gupta A., Swaroop C., Rastogi R., Garg R., Bakhshi S. Simultaneous occurrence of posterior reversible leukoencephalopathy syndrome in two cases of childhood acute lymphoblastic leukemia induction chemotherapy. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2008; 25: 351–358.
25. Hinchey J., Chaves C., Appignani B. i wsp. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 494–500.
26. Perkins S.M., Dewees T., Shinohara E.T., Reddy M.M., Frangoul H. Risk of subsequent malignancies in survivors of childhood leukemia. *J. Cancer Surviv.* 2013; 7: 544–550.
27. Jain R., Robertson P.L., Gandhi D. i wsp. Radiation-induced cavernomas of the brain. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26: 1158–1162.
28. Gahramanov S., Raslan A.M., Muldoon L.L. i wsp. Potential for differentiation of pseudoprogression from true tumor progression with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging using ferumoxytol vs. gadoteridol: a pilot study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 79: 514–523.
29. Sanghera P., Perry J., Sahgal A. i wsp. Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastoma multiforme. *Can. J. Neurol. Sci.* 2010; 37: 36–42.
30. Roldan G.B., Scott J.N., McIntyre J.B. i wsp. Population-based study of pseudoprogression after chemoradiotherapy in GBM. *Can. J. Neurol. Sci.* 2009; 36: 617–622.
31. Hoffman W.F., Levin V.A., Wilson C.B. Evaluation of malignant glioma patients during postirradiation period. *J. Neurosurg.* 1979; 50: 624–628.
32. de Wit M. C. Y., de Bruin H. G., Eijkenboom W., Sillevs Smitt P. A. E., van den Bent M. J. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004; 63: 535–537.
33. Brandsma D., van den Bent M.J. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr. Opin. Neurol.* 2009; 22: 633–638.
34. Jensen R.L. Brain tumor hypoxia: tumorigenesis, angiogenesis, imaging, pseudoprogression, and as a therapeutic target. *J. Neurooncol.* 2009; 92: 317–335.
35. Hu L.S., Baxter L.C., Smith K.A. i wsp. Relative cerebral blood volume values to differentiate high-grade glioma recurrence from posttreatment radiation effect: direct correlation between image-guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements. *Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30: 552–558.
36. Tsien C., Galbán C.J., Chenevert T.L. i wsp. Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2293–2299.
37. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D. A. i wsp. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1963–1972.
38. Kang H.-C., Kim C.-Y., Han J. H. i wsp. Pseudoprogression in patients with malignant gliomas treated with concurrent temozolomide and radiotherapy: potential role of p53. *J. Neurooncol.* 2011; 102: 157–162.
39. Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A. i wsp. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2192–2197.
40. Pouleau H.-B., Sadeghi N., Balériaux D. i wsp. High levels of cellular proliferation predict pseudoprogression in glioblastoma patients. *Int. J. Oncol.* 2012; 40: 923–928.
41. Motegi H., Kamoshima Y., Terasaka S. i wsp. IDH1 mutation as a potential novel biomarker for distinguishing pseudoprogression from true progression in patients with glioblastoma treated with temozolomide and radiotherapy. *Brain Tumor Pathol.* 2013; 30: 67–72.
42. Linhares P., Carvalho B., Figueiredo R., Reis R., Vaz R. Early pseudoprogression following chemoradiotherapy in glioblastoma patients: the value of RANO evaluation. *J. Oncol.* 2013; 2013: 690585.
43. Hyun C., Chae-Yong K., Byung Se C. i wsp. Pseudoprogression and pseudoresponse in the management of high-grade glioma: optimal decision timing according to the response assessment of the neuro-oncology working group. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2014; 55: 5–11.
44. Iwamoto F.M., Abrey L.E., Beal K. i wsp. Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma. *Neurology* 2009; 73: 1200–1206.
45. Tye K., Engelhard H.H., Slavin K.V. i wsp. An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab. *J. Neurooncol.* 2014; 117: 321–327.
46. Stone H.B., Coleman C.N., Anscher M.S., McBride W. Effect of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 529–536.
47. Nagańska E. Powikłania neurologiczne po leczeniu onkologicznym. *Współcz. Onkol.* 2007; 9: 54–59.
48. Shaw E.G., Robbins M.E. The management of radiation-induced brain injury. W: Small W., Woloschak G. E. (red.). *Radiation toxicity. A practical guide*. Springer Science, New York 2006: 7–22.
49. Khan F.M., Potish R.A. Treatment planning in radiation oncology. Williams & Wilkins Publishing, Philadelphia 1998: 508–510.
50. Ziółkowska E., Zarzycka M., Meller A., Wiśniewski T. Powikłania oczne po radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi — przegląd piśmiennictwa. *Współcz. Onkol.* 2009; 5: 251–254.
51. Fijuth J., Kępka L. Radioterapia stereotaktyczna guzów ośrodkowego układu nerwowego. *Nowotwory* 1999; 49: 566–572.
52. Skądowski K., Wygoda A. Czynniki ryzyka powikłań popromiennych w radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi. *Nowotwory* 1999; 49: 7–13.
53. Gragoudas E.S., Egan K.M., Walsh S.M., Regan S. Lens changes after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 119: 157–164.
54. Parsons J.T., Bova F.J., Fitzgerald C.R., Mendenhall W.M., Million R.R. Sever dry-eye syndrome following external beam irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 30: 775–780.
55. De Potter P., Shields C.L., Shields J.A., Cater J.R., Brady L.W. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114: 1357–1365.
56. Brown G.C., Shields J.A., Sanborn G. i wsp. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology* 1982; 89: 1489–1493.
57. Rubin P., Constine L.S. III, Nelson D.F. Late effect of cancer treatment: radiation and drug toxicity. W: Perez C.A., Bradly L.W. (red.). *Principles and practice of radiation oncology*. JB Lippincott Company, Philadelphia 1992: 124–161.
58. Withers H.R., Taylor J.M., Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 14: 751–759.
59. Chon B.H., Loeffler J.S. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. *Oncologist* 2002; 7: 136–143.
60. Leibel S., Sheline G. Tolerance of the brain and spinal cord to conventional irradiation. W: Gutin P., Leibel S., Sheline G.E. (red.). *Radiation injury to the nervous system*. Raven Press New York 1991: 211–238.
61. Ziółkowska E. Powikłania popromienne u pacjentów leczonych z powodu raka płuca. Wpływ leczenia energią promienistą na układ fibrynolityczny osocza chorych na raka płuca. *Rozprawa doktorska*. Akademia Medyczna w Bydgoszczy, Bydgoszcz 1999: 37–38.