

Neurologiczne powikłania po radioterapii nowotworów ośrodkowego układu nerwowego

Jakub Rymarowicz¹, Halina Bartosik-Psujek^{1, 2}

¹Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

²Przyrodniczo-Medyczne Centrum Badań Innowacyjnych Uniwersytetu Rzeszowskiego

STRESZCZENIE

Radioterapia jest uznaną metodą leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. W trakcie terapii napromienia się tkanki patologiczne oraz prawidłowe. Mechanizm powstawania odczynów popromiennych polega na pośrednim i bezpośrednim uszkodzeniu struktur naświetlanej komórki. Późne efekty radioterapii zależą od zastosowanej dawki promieniowania, miejsca naświetlania oraz poddanej naświetlaniu objętości tkanek mózgu. Jednym z późnych odczynów popromiennych jest martwica popromienna. Stanowi ona poważny problem, gdyż należy ją różnicować ze wznową guza bądź pseudoprogresją. Dostępne metody lecznicze pozwalają ograniczyć skutki martwicy popromiennej. Istnieją także metody profilaktyczne zapobiegające niekorzystnym skutkom radioterapii. Pojawiają się badania kliniczne, w których są opisywane korzystne efekty leczenia nowymi metodami.

Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (2), 88–95

Słowa kluczowe: radioterapia, odczyn popromienny, martwica popromienna

WPROWADZENIE

Radioterapia jest metodą leczenia nowotworów wykorzystującą energię promieniowania jonizującego. W przypadku nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) radioterapia trwa zwykle 6–8 tygodni. W tym czasie pacjent otrzymuje dawkę całkowitą 54–60 Gy podawaną w dawkach frakcyjnych raz/dobę po 2 Gy przez 5 dni w tygodniu [1]. Działanie promieniowania nie ogranicza się tylko do guza nowotworowego, lecz obejmuje także otaczające zdrowe tkanki, wywołując w ich obrębie wiele odczynów popromiennych [2]. U ich podstaw leżą śmierć komórek lub procesy gojenia występujące w obrębie napromienianych tkanek. Działania niepożądane promieniowania jonizującego zależą od zastosowanej dawki, miejsca naświetlania oraz objętości napromienianej okolicy. Przebyta chemioterapia oraz wcześniejsza radioterapia zwiększają ryzyko uszkodzeń popromiennych [3]. W przypadku OUN działania te można podzielić na

wczesne oraz późne odczyn popromienne. Późne skutki napromieniania pojawiają się zazwyczaj po około 6 miesiącach od radioterapii, mogą się jednak ujawnić także po wielu latach od naświetlania. Nie ma ustalonej granicy czasu, po której można stwierdzić, że odczyn popromienny nie wystąpi. Radioterapia jest metodą ulegającą bardzo szybko postępowi technologicznemu, co pozwala znacząco zmniejszyć występowanie działań niepożądanych [2], ale jednocześnie obecnie ponad połowa pacjentów z rozpoznaniem nowotworu jest leczona radioterapią. Można się zatem spodziewać, że w praktyce neurologicznej coraz częściej będziemy się spotykać z pacjentami, u których wystąpią objawy uszkodzenia mózgu w wyniku zmian po radioterapii lub którzy w badaniach obrazowych mózgu będą mieli opisywane zmiany popromienne. Często odróżnienie zmian popromiennych od wznowy procesu nowotworowego stanowi duży problem diagnostyczno-terapeutyczny.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Jakub Rymarowicz, Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, ul. Lwowska 60, 35–301 Rzeszów, tel. 17 866 45 02, e-mail: jak.rymarowicz@gmail.com

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734–5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0017

MECHANIZM DZIAŁANIA PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO W KOMÓRKACH ORGANIZMÓW ŻYwych

Wpływ promieniowania jonizującego na komórkę

Można wyróżnić trzy następujące po sobie etapy działania promieniowania jonizującego na żywy organizm. W pierwszej fazie, fizycznej, która trwa ułamki sekund, dochodzi do pochłonięcia energii promieniowania przez tkankę po czym następuje wzbudzenie oraz jonizacja atomów i cząsteczek materii. Kolejna faza, chemiczna, trwająca od kilku do kilkunastu sekund, charakteryzuje się rozrywaniem wiązań chemicznych oraz powstawaniem wolnych rodników, które dążą do przyłączenia bądź oddania elektronu. Wolne rodniki wykazują dużą aktywność chemiczną i uszkadzają związki, z którymi się łączą. W ostatniej fazie, biologicznej, która trwa od kilku sekund do wielu lat, początkowo dochodzi do reakcji enzymatycznych służących naprawie uszkodzeń popromiennych, zlokalizowanych głównie w DNA. Trwałe uszkodzenia mogą powodować śmierć komórek, czego efektem są wczesne lub późne odczyny popromienne. Promieniowanie jonizujące działa również na tkanki w sposób pośredni, poprzez proces wzbudzenia cząsteczki wody — tak zwanej radiolizy wody. To szereg reakcji chemicznych, których końcowym efektem jest wytworzenie wolnych rodników potęgujących działanie bezpośrednie promieniowania jonizującego poprzez wytworzenie pęknięć w strukturach DNA [4].

Radioterapia powoduje śmierć komórki nowotworowej w wyniku uszkodzenia jej DNA. To właśnie DNA jest najbardziej wrażliwą na promieniowanie jonizujące cząsteczką organiczną w komórce. Wyróżnia się kilka następujących rodzajów uszkodzenia tej cząsteczki: pęknięcie jednej lub dwóch nici DNA, zmiany lub odłączenie zasad azotowych, wiązania krzyżowe DNA–DNA lub DNA–białko. Pęknięcie dwuniciowe DNA uważa się za najbardziej cytotoksyczne. Oszacowano, że pod wpływem dawki napromieniania 1 Gy w jednej komórce dochodzi do 40 pęknięć dwuniciowych oraz około 1000 pęknięć jednoniciowych. Niezależnie od promieniowania pod wpływem endogennych czynników, takich jak reaktywne formy tlenu, wewnątrzkomórkowy metabolizm tlenowy czy wsku-

tek błędów w replikacji i rekombinacji w jednej żywej komórce w trakcie jednej godziny dochodzi do mniej niż jednego pęknięcia dwuniciowego oraz około 5000 pęknięć jednoniciowych. Istnieje rozbudowany system rozpoznający i naprawiający uszkodzenia w DNA. System ten obejmuje między innymi część detekcyjną, która rozpoznaje uszkodzenia, a następnie kieruje komórkę na drogę naprawy przez system wykonawczy, w którym jedną z głównych ról odgrywa białko P53. Efektem końcowym całego systemu naprawczego może być całkowita naprawa, przeżycie komórki z pozostawieniem mutacji bądź śmierć komórki [4].

Promieniowanie jonizujące a rodzaje śmierci komórek

Promieniowrażliwość tkanek jest wprost proporcjonalna do aktywności proliferacyjnej tkanki i odwrotnie proporcjonalna do stopnia jej zróżnicowania. Przykładowo, komórki nabłonka jelitowego giną w kilka godzin po napromienianiu, a komórki nerki po około kilku miesiącach. Tkanka nerwowa jest tkanką wolno proliferującą, większość komórek w prawidłowych warunkach znajduje się w fazie G_0 cyklu komórkowego, dlatego wyróżnia się późną odpowiedzią na promieniowanie. W znaczeniu radiobiologicznym śmierć komórki następuje w momencie, gdy utraci ona zdolność do proliferacji. Popromienna śmierć komórki przed jej podziałem nazywana jest śmiercią interfazalną. Podlegają jej limfocyty oraz komórki szybko dzielących się tkanek. Pozostała większość komórek ulega śmierci mitotycznej, która następuje w momencie próby podziału. Można wyróżnić kilka rodzajów popromiennej śmierci komórek (apoptoza, autofagia, przedwczesne starzenie, katastrofa mitotyczna oraz nekroza), każdej z nich odpowiadają charakterystyczne cechy morfologiczne [4].

Apoptoza eliminuje komórki uszkodzone bądź z mutacją, której nie udało się naprawić. Nie wywołuje ona stanu zapalnego w przeciwieństwie do nekrozy, która jest procesem biernym, powodowanym głównie przez czynniki zewnętrzne, jakim jest między innymi promieniowanie jonizujące. W nekrozie dochodzi do zachwiania równowagi osmotycznej, co powoduje bierny napływ wody i jonów do wnętrza komórki, co wywołuje

jej obrzęk, następnie aktywowane są nukleazy i następuje rozpad komórki z miejscowym stanem zapalnym. Autofagia to proces, w którym komórki trawią część swojej cytoplazmy w celu pozyskania energii. Jest to proces fizjologiczny służący przystosowaniu się komórek do warunków stresowych. W przedwczesnym starzeniu dochodzi do definitywnego zatrzymania cyklu komórkowego w wyniku uszkodzenia DNA, takie komórki nie przekazują defektów genetycznych, ale pozostają w tkance i spełniają swoje funkcje aż do śmierci. W katastrofie mitotycznej, wskutek błędnie przeprowadzonej mitozy, dochodzi do nieprawidłowego podziału materiału genetycznego bądź jego utraty, śmierć komórki następuje jeszcze w trakcie mitozy bądź w niedługim czasie po niej [4].

Wpływ promieniowania jonizującego na tkanki

Efekt działania promieniowania jonizującego na tkanki zależy od nasilenia ich proliferacji. Ze względu na tempo proliferacji tkanek dzieli się je na tkanki hierarchiczne i elastyczne. Tkanki hierarchiczne szybko proliferują i w ich obrębie obserwuje się wczesne odczyny popromienne. Są to na przykład: naskórek, szpik kostny, nabłonek wyścielający przewód pokarmowy. Tkanki elastyczne natomiast wykazują wolne tempo proliferacji, a zatem występują w nich późne odczyny popromienne. Tkanki te to między innymi tkanka nerwowa, śródbłonek, mięszn nerki.

Tkanki hierarchiczne

W obrębie tkanek hierarchicznych wyróżnia się trzy subpopulacje, tj. komórki macierzyste, przejściowe komórki różnicujące oraz komórki zróżnicowane. Komórki macierzyste są niewyczerpalnym źródłem komórek przejściowych i dojrzałych; stanowią zaledwie 1% ogólnej populacji. Komórki dojrzałe cechuje określony czas życia, po którym naturalnie ubywają z tkanki i są zastępowane przez nowe komórki dojrzałe powstające z komórek przejściowo różnicujących się. Patogeneza odczynu popromiennego w takiej tkance jest związana ze śmiercią komórki macierzystej i komórek przejściowych. Uszkodzone komórki giną przy próbie podziału, czego efektem jest ograniczenie dopływu komórek

do dalszych podziałów. Komórki dojrzałe, nawet jeżeli zostaną uszkodzone, są eliminowane z tkanki w sposób naturalny po określonym czasie. Pula dojrzałych komórek nie może być uzupełniona, zatem dochodzi do pojawienia się wczesnego odczynu popromiennego. Pojawia się on po pewnym czasie od radioterapii i stopniowo nasila. Czas ujawnienia wczesnego odczynu zależy więc bardziej od czasu życia dojrzałych komórek niż od dawki pochłoniętego promieniowania jonizującego. Przykładowo, leukopenia ujawnia się około 5 dni po radioterapii, a rozlany odczyn zapalny błony śluzowej jamy ustnej — po około 12 dniach od naświetlania [4].

Tkanki elastyczne

Tkanki elastyczne mają inną strukturę. Brakuje w ich obrębie wyraźnego zróżnicowania. Można jedynie umownie podzielić komórki na grupę komórek macierzystych, które warunkowo mogą spełniać funkcje czynnościowe, oraz grupę zróżnicowanych komórek dojrzałych, które w pewnych warunkach mogą być zdolne do podziału. W wyniku działania promieniowania w pierwszym etapie giną komórki, które są w trakcie podziału. Takich komórek jest niewiele, gdyż pobudzone do podziału są tylko komórki, których ilość zapewnia homeostazę. Dlatego w pierwszej fazie ginie niewielka część komórek, a uszkodzenie tkanki nie zostaje ujawnione. Defekt w pozostałych komórkach zostaje utajony do momentu ich podziału. W momencie gdy wyczerpie się pula komórek macierzystych (wcześniej uszkodzonych, ginących stopniowo przy próbie podziału), komórki dojrzałe są włączane do cyklu komórkowego. Z powodu utajonego uszkodzenia również giną przy próbie podziału, dochodzi więc do tak zwanego efektu lawinowego i ujawnienia odczynu popromiennego [4].

Późne odczyny popromienne

Późne odczyny popromienne to procesy nieodwracalne; ryzyko ich wystąpienia wzrasta z czasem po ekspozycji na promieniowanie jonizujące. Częstość występowania martwicy popromiennej po przebytej radioterapii wynosi od 3% do 24% i bezpośrednio zależy od dawki pochłoniętego

promieniowania, objętości i lokalizacji naświetlanej tkanki oraz całkowitego czasu leczenia. Jeżeli dawka promieniowania była niewielka, to uszkodzenia mogą zostać naprawione, a odczyn może się nie ujawnić. Do czynników przyspieszających wystąpienie odczynu należą ponowna ekspozycja na promieniowanie czy chemioterapia [2, 3, 5].

Patomechanizm powstawania odczynów popromiennych w tkankach

Śródbłonek naczyń jest strukturą najbardziej wrażliwą na promieniowanie. W wyniku napromieniania dochodzi w nim do zmian w budowie. Początkowo są to osłabienie wiązań między śródbłonkiem a błoną podstawną, wakuolizacja cytoplazmy i obrzęk jąder komórkowych. W kolejnym etapie obserwuje się stopniową utratę komórek śródbłonka z następczą proliferacją endotelium, co prowadzi do pogrubienia ściany naczynia. Dodatkowo uszkodzenie błony wewnętrznej naczyń aktywuje płytki krwi, co prowadzi do powstawania skrzeplin. Wszystkie te zmiany prowadzą do stopniowej okluzji naczyń i zmniejszenia przepływu krwi, co w efekcie powoduje lokalne niedokrwienie. Takie zmiany mogą powstawać w ciągu tygodni bądź nawet wielu miesięcy po przebytej radioterapii [1, 6].

Zmiany strukturalne śródbłonka powodują dodatkowo jego nieuszczelnienie, co może prowadzić do okołonaczyniowych depozytów krwinek i zmian demielinizacyjnych. Gdy uszkodzenia w obrębie śródbłonka są bardzo duże, może dochodzić do obrzęku naczyniopochodnego, następczego zapalenia okołonaczyniowego i obrzęku istoty białej mózgu, co w dalszym etapie może powodować powstanie ognisk martwicy [7].

Dużą rolę odgrywają również czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) oraz czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). To właśnie TNF- α jest główną cytokiną wytwarzaną po ekspozycji na promieniowanie. Podwyższa ona wartości innych prozapalnych cytokin, prowadząc do apoptozy komórek śródbłonka i zwiększenia przepuszczalności bariery krew-mózg, co powoduje zapalenie okołonaczyniowe. Po radioterapii

obserwuje się zwiększone stężenie VEGF w istocie białej mózgu wskutek niedokrwienia i niedotlenienia wywołanego obrzękiem. Podwyższone stężenie tego czynnika nasila uszkodzenie bariery krew-mózg i wzmacnia obrzęk okołonaczyniowy [7, 8].

ZESPOŁY NEUROLOGICZNE JAKO NASTĘPSTWA RADIOTERAPII

Objawy oraz określone zespoły neurologiczne związane z napromienianiem zależą przede wszystkim od miejsca wystąpienia zmian popromiennych w OUN oraz czasu po radioterapii. Część uszkodzeń po napromienianiu może przebiegać bezobjawowo. Pacjenci poddani takiej terapii są obciążeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia wtórnych zmian w OUN, dlatego powinni pozostać pod ścisłą kontrolą, co wiąże się między innymi z wykonywaniem kontrolnych badań obrazowych. Odróżnienie progresji choroby od możliwych działań niepożądanych radioterapii i wynikających z tego zespołów neurologicznych jest dużym wyzwaniem, jednak możliwość wykonywania specjalistycznych badań obrazowych (obejmujących dyfuzję, perfuzję oraz obrazowanie metaboliczne) bardzo pomaga w ustaleniu prawidłowego rozpoznania [8].

Martwica popromienna

Martwica popromienna powstaje wskutek zapalenia okołonaczyniowego oraz miejscowego obrzęku, które są wynikiem waskulopatii popromiennej. Może się ona ujawnić nawet już po 3 miesiącach po radioterapii [7], jednak najczęściej występuje między 1. a 3. rokiem po napromienianiu. Okolice najbardziej podatne na występowanie radionekrozy to płaty czołowe i skroniowe, szczególnie w okolicy rogów przednich komór bocznych mózgu. Może przebiegać bezobjawowo, często jednak powoduje zależny od lokalizacji w OUN zespół objawów neurologicznych z towarzyszącymi bólami głowy i sennością. Jeżeli istnieje podejrzenie martwicy, to w leczeniu należy zastosować steroidy — ze względu na współistniejące obrzęk mózgu i efekt masy. W badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgowia charakteryzuje się hiperintensywnym obszarem martwicy

istoty białej (w sekwencjach T2-zależnej, inwersji i powrotu [FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*]) z towarzyszącymi zmianami obrzękowymi (ich rozmiar i nasilenie zależą od czasu powstania martwicy) ze znacznym wzmocnieniem w sekwencji T1-zależnej po podaniu środka kontrastowego. W różnicowaniu ze wznową guza przydatne jest badanie spektroskopii MR. W obszarze martwicy popromiennej stwierdza się niski poziom aktywności metabolitów (N-acetyloasparagianinu [NAA, *N-acetylaspartate*], choliny [Cho, *choline*], kreatyny [Cr, *creatine*]) z wyjątkiem lipidów. Pomocne jest także badanie perfuzji MR, w którym obserwuje się obniżenie objętości krwi mózgowej (rCBV, *regional cerebral blood volume*) w obrębie martwicy poradiacyjnej [1, 7, 9].

Pseudoprogresja

Pseudoprogresja to zjawisko widoczne w badaniach obrazowych wykonywanych po radioterapii, polegające na powiększeniu obszaru wzmocnienia kontrastowego (sekwencja T1-zależna z podaniem środka kontrastowego w badaniu MRI mózgowia) w rejonie naświetlanego nowotworu. Zwykle pojawia się kilka tygodni po radioterapii i ustępuje samoistnie 6 miesięcy po napromienianiu. Uważa się, że rzekoma progresja może być wczesnym wykładnikiem martwicy popromiennej. Przyczynami tego zjawiska są zwiększenie przepuszczalności naczyń w miejscu naświetlania, obrzęk naczyniopochodny oraz podostro przebiegające popromienne procesy zapalne. Zjawisku temu może towarzyszyć nasilenie objawów neurologicznych, co może sugerować progresję nowotworu. Częstość występowania pseudoprogresji jest różna — waha się w przedziale 5,5–31%, zdecydowanie częściej obserwuje się ją po towarzyszącej chemioterapii z użyciem temozolamidu (30%) [7, 10, 11].

Wznowa nowotworu oraz wtórne nowotwory

Mimo zastosowania radioterapii, zgodnie z najnowszymi wytycznymi często z towarzyszącą chemioterapią, może dochodzić do wznowy nowotworu. W początkowym etapie trudna ją odróżnić od zjawiska pseudoprogresji oraz martwicy popromiennej. Pomocne w takich przypadkach

są specjalistyczne badania obrazowe. W badaniu spektroskopii MR nawrót nowotworu będzie się charakteryzował większą aktywnością metabolitów (NAA, Cho, Cr), a w badaniu perfuzji MR stwierdza się wysokie stężenie rCBV w porównaniu z martwicą popromienną. Napromienianie nowotworu może być induktorem powstania nowotworu wtórnego. Średni czas latencji wynosi 10–15 lat od zakończenia leczenia. Najczęstszym nowotworem wtórnym w obrębie OUN są oponiaki. Ryzyko indukowania nowotworu jest niewielkie w przypadku zastosowania nowoczesnych metod napromieniania i wynosi 1–2% [1, 7, 9].

LEUKOENCEFALOPATIA

Leukoencefalopatia po radioterapii występuje częściej, jeżeli wcześniej u pacjenta stwierdzono ogniska leukoarajozy. Dotyczy to szczególnie pacjentów powyżej 65. roku życia. Pojawia się średnio 1–2 lata po naświetlaniu, szczególnie jeśli radioterapia obejmowała całe mózgowie. Objawia się głównie zaburzeniami poznawczymi lub napadami padaczkowymi o różnej symptomatologii. W badaniach obrazowych charakteryzuje się rozlanymi, hiperintensywnymi zmianami w istocie białej w sekwencjach T2-zależnej/FLAIR z oszczędzeniem struktur podkorowych. Stwierdza się również cechy zaniku mózgu [1, 9, 11].

Mikroangiopatia mineralizująca

Mikroangiopatia mineralizująca często występuje u pacjentów poddanych radioterapii skojarzonej z chemioterapią. Charakteryzuje się tworzeniem zwapnień wewnątrz komórek w określonych rejonach OUN, szczególnie w okolicy podkorowej istoty białej i jądrach podstawy [1, 9, 12].

Zespół odwracalnej encefalopatii tylnej

Zespół odwracalnej encefalopatii tylnej (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) może mieć wiele przyczyn, również radioterapia może być jednym z nich. Zespół PRES pojawia się zwykle 3 tygodnie po naświetlaniu w wyniku uszkodzenia bariery krew–mózg, co powoduje pozanacyniowy przesięk płynu. Występuje obrzęk podkorowej istoty białej tylnej części mózgowia. Najczęstsze

objawy to bóle głowy, zaburzenia widzenia, okresy zamroczenia i napady padaczkowe. Jest to zespół odwracalny; zmiany wycofują się zwykle po 1–2 tygodniach [13].

Zmiany naczyniowe

Indukowana radioterapią waskulopatia objawia się zwykle jako postępujące zwężenie nadklinowej części tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz proksymalnych naczyń krążenia przedniego, co jest widoczne w badaniu angiograficznym. Zmiany mogą przypominać obserwowane w chorobie *moya-moya*. Do zmian naczyniowych indukowanych radioterapią można zaliczyć teleangiektazje oraz naczyńki jamiste [9].

Dysfunkcje wewnętrzwydzielnicze

Popromienna niedoczynność tarczycy może wystąpić w różnym czasie po napromienianiu, nawet po kilku latach. Najczęściej ujawnia się między 8. miesiącem a 2. rokiem po leczeniu. Dotyczy zarówno chorych po radykalnym napromienianiu, jak i tych leczonych metodą skojarzoną — operacyjnie i napromienianiem. Zaburzenia czynności hormonalnej tarczycy mogą się pojawić już po podaniu dawki przekraczającej 10 Gy, a częstość występowania niedoczynności po radykalnym napromienianiu szacuje się w szerokim zakresie od 1,4 do 69%. Niedoczynność pierwotna tarczycy powstaje wtedy, gdy tkanka gruczołowa pochłonie dawkę około 50 Gy lub większą. Jeżeli w obszarze napromienianym znajdują się przysadka i podwzgórze, to dochodzi do niedoczynności wtórnej [14].

Zespół zmęczenia

Uczucie zmęczenia jest bardzo częstym objawem po radioterapii nowotworów głowy i szyi. Zespół zmęczenia traktuje się jako sumę kilku elementów: ogólnego osłabienia, zmęczenia fizycznego, zmęczenia psychicznego oraz zmniejszonej aktywności pacjenta. Pojawia się on zwykle w pierwszych tygodniach po leczeniu i zazwyczaj trwa 3–6 miesięcy. Zdarza się, że przechodzi w postać przewlekłą. Nasilenie tego zjawiska jest różnorodne, zwykle umiarkowane, w przypadku ostrego zespołu zmęczenia — proporcjonalne od zastosowanej dawki

całkowitej radioterapii i może przebiegać znacznie ciężiej w przypadku większych dawek promieniowania. Czynnikiem, które nakładają się na poradiacyjny zespół zmęczenia, są sam fakt rozpoznania u pacjenta choroby nowotworowej oraz proces diagnostyczny i terapeutyczny. Cechą charakterystyczną zmęczenia wywołanego radioterapią jest brak poprawy po odpoczynku. Objawy towarzyszące zmęczeniu to głównie bóle głowy, nudności, letarg, drażliwość, nadmierna senność [1, 10, 15].

ZASADY ZAPOBIEGANIA I MOŻLIWOŚCI LECZENIA

Najistotniejsze jest ustalenie dostępnymi metodami diagnostycznymi prawidłowego rozpoznania i różnicowanie między wznową nowotworu, martwicą popromienną oraz pseudoprogresją. Znając patofizjologię powstawania tych zmian w OUN, można zastosować odpowiednie leczenie, którego celem jest zapobieganie, ograniczenie bądź złagodzenie skutków tych zmian.

Kortykosteroidy

Kortykosteroidy hamują reakcje zapalne, zmniejszają indukowaną promieniowaniem prozapalną odpowiedź cytokin oraz poprawiają szczelność bariery krew–mózg, co powoduje ograniczenie obrzęku. Ich zastosowanie jest uzasadnione w zmianach popromiennych, którym towarzyszy obrzęk. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów powoduje liczne działania niepożądane, jednak korzyści pod postacią zmniejszenia zmian obrzękowych i tym samym ustąpienia objawów neurologicznych przemawiają za stosowaniem takiej formy terapii [7].

Bewacizumab

Bewacizumab jest to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne o działaniu antyangiogennym. Działa poprzez wiązanie się z VEGF i hamowanie ich wiązania z receptorami na powierzchni śródbłonna naczyniowego, zmniejszając angiogenezę. Lek ten ogranicza przepuszczalność naczyń guza oraz obrzęk naczyniopochodny mózgu. Po radioterapii obserwuje się zwiększone stężenie VEGF w rejonie martwicy popromiennej, dlatego bewacizumab, który jest przeciwciałem

anty-VEGF, zmniejsza niekorzystne skutki promieniowania u pacjentów z objawami, co wykazano w randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Dodatkową zaletą tej terapii jest możliwość leczenia mniejszą dawką [1, 7, 10, 16, 17].

Leczenie przeciwzakrzepowe

Zmiany popromienne w naczyniach prowadzą do uszkodzenia komórek śródbłonka, co powoduje stopniową okluzję naczyń, zakłócenie funkcji bariery krew–mózg oraz obrzęk naczyniopochodny i zapalenie okołonaczyniowe. Podejmowano próby ograniczania martwicy popromiennej poprzez stosowanie leków przeciwkrzepiwych — heparyny oraz warfaryny. Leki te zapobiegają koagulacji, hamują agregację płytek krwi oraz hamują uwalnianie cytokin. W dwóch niewielkich badaniach stosowano leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z martwicą popromienną, odnotowując poprawę w ciągu kilku dni leczenia heparyną oraz po 4 tygodniach leczenia warfaryną. Nie wystarcza to jednak do opracowania oficjalnych wytycznych, a ponadto w badaniach nie uwzględniano częstości powikłań krwotocznych [10, 18, 19].

Tlenoterapia w komorze hiperbarycznej

Podejmowano próby ograniczania martwicy popromiennej z wykorzystaniem terapii hiperbarycznej przy użyciu 100-procentowego tlenu tłoczonego pod zwiększonym ciśnieniem atmosferycznym (2,5 razy). Zwiększone stężenie tlenu w mózgu stymuluje angiogenezę i przywraca zaburzone promieniowaniem ukrwienie. Brakuje jednak danych z randomizowanych badań o skuteczności tej metody, choć opisywano przypadki dostarczające dowodów na skuteczność tlenoterapii w komorze hiperbarycznej (HBOT, *hyperbaric oxygen therapy*). Obserwowano wówczas zmniejszenie martwicy popromiennej z 20% do 11%, gdy HBOT była stosowana jako leczenie profilaktyczne. Terapia hiperbaryczna może stanowić opcję leczenia profilaktycznego u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia martwicy popromiennej [20].

Postępowanie chirurgiczne

Resekcja chirurgiczna u pacjentów z objawową martwicą popromienną pozostaje jedną z opcji leczenia w przypadku, gdy zmiana znajduje się w obszarze dostępnym chirurgicznie, a leczenie to może spowodować u pacjentów trwałą poprawę stanu klinicznego. Efektem zabiegu jest zmniejszenie efektu masy, ograniczenie obrzęku i obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, a ponadto możliwe jest śródoperacyjne różnicowanie nawrotu guza z martwicą popromienną [7].

Interstycjalna termoterapia laserowa

Interstycjalna termoterapia laserowa (LITT, *laser-induced interstitial tumor thermotherapy*) to obiecująca metoda umożliwiająca przeprowadzanie minimalnie inwazyjnych zabiegów w przypadkach zmianach chorobowych, które są trudno dostępne lub też z różnych powodów nieoperacyjne. W przypadku martwicy popromiennej w jej najbliższym obszarze są wytwarzane cytokiny, między innymi VEGF. Terapia ta polega na skupieniu sondy laserowej w strefie martwiczej, wytworzeniu temperatury 45–55°C i termicznej koagulacji strefy nekrozy. Skoagulowane komórki martwicze są następnie resorbowane [21].

Witamina E

Witamina E wychwytuje reaktywne formy tlenu powstałe wskutek stresu oksydacyjnego po radioterapii. Wykazano, że podawanie witaminy E wraz z pentoksyfiliną powoduje zmniejszenie obrzęku mózgu po radiochirurgii stereotaktycznej. Trwają badania kliniczne służące określeniu przydatności witaminy E w profilaktyce martwicy popromiennej [22].

Edaravone

Edaravone jest lekiem z grupy przeciwutleniaczy, podawanym dożylnie, stosowanym w niektórych krajach w leczeniu przebytego udaru mózgu oraz w stwardnieniu zanikowym bocznym (SLA, *sclerosis lateralis amyotrophica*). Przeprowadzono badanie kliniczne u osób z martwicą popromienną, w którym porównywano terapię skojarzoną edaravone i kortykosteroidami, której poddano pierwszą grupę pacjentów, z monoterapią kortyko-

steroidami, której poddano drugą grupę chorych. Terapia skojarzona spowodowała znaczniejsze ograniczenie obrzęku mózgu [16].

PIŚMIENNICTWO

- Ziółkowska E, Wiśniewski T, Zarzycka M. Odczyn popromienisty u chorych poddanych radioterapii z powodu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. *Pol Przegl Neurol*. 2014; 10(3): 106–113.
- Michalewska J. Odczyn popromienne w radioterapii oraz popromienne zapalenie skóry. *Lett Oncol Sci*. 2017; 14(4): 104–109, doi: [10.21641/los.14.4.4.1](https://doi.org/10.21641/los.14.4.4.1).
- Ziółkowska E, Biedka M, Windorbska W. Odczyn popromienisty u chorych na raka regionu głowy i szyi: mechanizmy i konsekwencje. *Otolaryngologia*. 2011; 10(4): 147–153.
- Malicki J, Śłosarek K. Planowanie leczenia i dozymetria w radioterapii. *Via Medica*, Gdańsk 2016: 279–355.
- Dyczka J, Jassem J, Fijuth J. Radioterapia nowotworów. In: Jassem J, Kordek R. ed. *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Wyd. 5. *Via Medica*, Gdańsk 2019: 74–85.
- Spych M, Fijuth J, Klonowicz M, et al. Techniki stereotaktyczne w radioterapii guzów ośrodkowego układu nerwowego. *Onkol Klin Prakt*. 2007; 3: 135–139.
- Parvez K, Parvez A, Zadeh G. The diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(7): 11832–11846, doi: [10.3390/ijms150711832](https://doi.org/10.3390/ijms150711832), indexed in Pubmed: [24995696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24995696/).
- Ellingson BM, Chung C, Pope WB, et al. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J Neurooncol*. 2017; 134(3): 495–504, doi: [10.1007/s11060-017-2375-2](https://doi.org/10.1007/s11060-017-2375-2), indexed in Pubmed: [28382534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382534/).
- Osborn A. Diagnostyka obrazowa. *Mózgowie*. Medipage, Warszawa 2012: 58–61.
- Nolan CP, DeAngelis LM. Neurologic complications of chemotherapy and radiation therapy. *Continuum (Minneapolis)*. 2015; 21(2 Neuro-oncology): 429–451, doi: [10.1212/01.CON.0000464179.81957.51](https://doi.org/10.1212/01.CON.0000464179.81957.51), indexed in Pubmed: [25837905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837905/).
- Ricard D, Taillia H, Renard JL. Brain damage from anticancer treatments in adults. *Current Opin Oncol*. 2009; 21(6): 559–565, doi: [10.1097/cco.0b013e328330c669](https://doi.org/10.1097/cco.0b013e328330c669).
- Shanley DJ. Mineralizing microangiopathy: CT and MRI. *Neuroradiology*. 1995; 37(4): 331–333, indexed in Pubmed: [7666975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7666975/).
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996; 334(8): 494–500, doi: [10.1056/NEJM19960223340803](https://doi.org/10.1056/NEJM19960223340803), indexed in Pubmed: [8559202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8559202/).
- Osuch-Wójcikiewicz E, Bruzgielewicz A. Powikłania po radioterapii nowotworów głowy i szyi. *Otolaryngologia*. 2010; 9(1): 1–6.
- Ferris MJ, Zhong J, Switchenko JM, et al. Brainstem dose is associated with patient-reported acute fatigue in head and neck cancer radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2018; 126(1): 100–106, doi: [10.1016/j.radonc.2017.08.008](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.08.008), indexed in Pubmed: [28826628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826628/).
- Chung C, Bryant A, Brown PD. Interventions for the treatment of brain radionecrosis after radiotherapy or radiosurgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 7: CD011492, doi: [10.1002/14651858.CD011492.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011492.pub2), indexed in Pubmed: [29987845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987845/).
- Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(5): 1487–1495, doi: [10.1016/j.ijrobp.2009.12.061](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.12.061), indexed in Pubmed: [20399573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399573/).
- Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, et al. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology*. 1994; 44(11): 2020–2027, doi: [10.1212/wnl.44.11.2020](https://doi.org/10.1212/wnl.44.11.2020), indexed in Pubmed: [7969953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7969953/).
- Rizzoli HV, Pagnanelli DM. Treatment of delayed radiation necrosis of the brain. A clinical observation. *J Neurosurg*. 1984; 60(3): 589–594, doi: [10.3171/jns.1984.60.3.0589](https://doi.org/10.3171/jns.1984.60.3.0589), indexed in Pubmed: [6699703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6699703/).
- Kohshi K, Imada H, Nomoto S, et al. Successful treatment of radiation-induced brain necrosis by hyperbaric oxygen therapy. *J Neurol Sci*. 2003; 209(1-2): 115–117, indexed in Pubmed: [12686413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686413/).
- Rahmathulla G, Recinos PF, Valerio JE, et al. Laser interstitial thermal therapy for focal cerebral radiation necrosis: a case report and literature review. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012; 90(3): 192–200, doi: [10.1159/000338251](https://doi.org/10.1159/000338251), indexed in Pubmed: [22678505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22678505/).
- Williamson R, Kondziolka D, Kanaan H, et al. Adverse radiation effects after radiosurgery may benefit from oral vitamin E and pentoxifylline therapy: a pilot study. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008; 86(6): 359–366, doi: [10.1159/000163557](https://doi.org/10.1159/000163557), indexed in Pubmed: [18854663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854663/).