

Wybrane aspekty objawów ubocznych radioterapii nowotworów głowy i szyi

Selected aspects of side effects in the radiotherapy of head and neck cancer

Piotr Milecki

Zakład Radioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Dr n. med. Piotr Milecki po ukończeniu w 1988 r. Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Poznaniu podejmuje pracę w Zakładzie Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii, a od 1990 r. współpracę z Kliniką Opieki Paliatywnej. Doświadczenie zdobyte podczas pracy w zespole opieki paliatywnej pozwala na spojrzenie z większej perspektywy na chorobę nowotworową, a zwłaszcza na cierpienie fizyczne i duchowe jej towarzyszące. W roku 1996 uzyskuje tytuł doktora nauk medycznych po obronie pracy pt. *Znaczenie czasokresu przerwy w trakcie uzupełniającej radioterapii na wyniki leczenia u chorych po całkowitej laryngektomii*, a w 1997 r. specjalisty II stopnia z radioterapii onkologicznej. Jest szczególnie zainteresowany problematyką leczenia nowotworów głowy i szyi, czego konsekwencją jest bardzo ścisła współpraca z Kliniką Laryngologii AM w Poznaniu. Aktywnie uczestniczy w pracy naukowo-badawczej oraz współuczestniczy w redagowaniu specjalistycznego czasopisma onkologicznego, pt. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, od roku 2003 wchodzi w skład rady naukowej tego czasopisma. Widząc potrzeby i konieczność niesienia pomocy chorym z nowotworami głowy i szyi zostaje jednym z inicjatorów powołania w 2003 r. do życia *Polskiej Grupy Badań Nowotworów Głowy i Szyi*. W 2002 r. rozpoczął również zajęcia ze studentami Politechniki Poznańskiej na kierunku mechanotronika.

Streszczenie

Obecnie, poza opanowaniem procesu nowotworowego, niezwykle ważnym kryterium oceny przydatności metody leczenia jest skala powikłań (intensywność i ilość) jej towarzysząca. Coraz częściej stosowane leczenie skojarzone narzuca konieczność dokonania łącznej oceny powikłań, uwzględniającej charakterystyczne objawy uboczne każdej z metod. Szczególnym wyzwaniem dla onkologów jest stworzenie wspólnej platformy oceny efektów niepożądanych, która stanowiłaby niezbędny warunek porównywania wyników leczenia pomiędzy poszczególnymi metodami, jak również ośrodkami onkologicznymi. Radioterapia (RT) stosowana u chorych z nowotworami głowy i szyi powoduje w praktyce u każdego z leczonych występowanie objawów ubocznych, jednak ich kliniczna manifestacja podlega niejednokrotnie znacznym różnicom. Do najważniejszych powikłań związanych z RT nowotworów głowy i szyi należy zaliczyć popromienną martwicę rdzenia kręgowego. Powikłanie to, jakkolwiek tragiczne w skutkach, w praktyce obserwuje się wyjątkowo. Kolejnym powikłaniem budzącym dużo emocji jest popromienne uszkodzenie nerwów wzrokowych i/lub siatkówki. Podobnie i w tym przypadku ryzyko wystąpienia jest niewielkie, aczkolwiek wzrasta w przypadku RT zaawansowanych guzów nosogardła, zatok przynosowych i podstawy mózgu.

Na drugim biegunie częstości występowania powikłań związanych z RT znajduje się suchota w jamie ustnej, której aspekty kliniczne są głównym przedmiotem niniejszego opracowania. W praktyce powikłanie to jest odnotowywane u każdego chorego. Ze względu na jego znaczną „powszechność” oraz fakt, że stanowi ono główną przyczynę pogorszenia jakości życia pacjentów, próby zmniejszenia nasilenia tej dolegliwości są obecnie przedmiotem intensywnych badań. Podobnie sytuacja przedstawia się w odniesieniu do popromiennego zapalenia błony śluzowej (mucositis). Stosowanie intensywnych sposobów napromieniania (intensyfikacja dawki, jednoczasowa radiochemioterapia) sprawia, że nasilenie tego powikłania jest niejednokrotnie czynnikiem limitującym planowane przeprowadzenie terapii.



Wprowadzane do praktyki klinicznej nowe metody planowania i leczenia RT, jak radioterapia konformalna trójwymiarowa (3D CRT) oraz radioterapia wiązką intensywnie modulowana (IMRT) pozwalają na pewne ograniczenie wspomnianych powikłań.

Podsumowując, pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w ostatnich dekadach w RT, objawy uboczne związane z tym leczeniem stanowią nadal istotny problem terapeutyczny. Badania prowadzone nad zagadnieniem powikłań są jednym z kluczowych obszarów zainteresowania onkologów, a obecnie również genetyków, biologów, co daje nadzieje na pojawienie się znacznego postępu w ich leczeniu, a zwłaszcza możliwości wprowadzenia szeroko rozumianej profilaktyki.

Słowa kluczowe: nowotwory głowy i szyi, radioterapia, powikłania popromienne.

Abstract

Currently, except for the control of the malignant process, the range of accompanying complications (intensity and amount) is an exceptionally important criterion in the evaluation of the usefulness of a treatment method. The result of more often applied combined treatment is that each method brings its characteristic side effects. Therefore, the evaluation of side effects in combined treatment should take into account its partial dimensions. It is especially challenging for oncologists to create a common platform for the evaluation of undesirable effects, which is an essential condition for the comparison of the results of treatment taking into account particular methods and oncological centers. Radiotherapy (RT) applied in patients with head and neck cancer results in side effects in each case, however, their clinical representation can differ fundamentally. The most serious complication in the RT of head and neck cancer is spinal cord necrosis. This complication brings tragic effects, however, it is rarely observed in practice. Another complication giving rise to much controversy is the damage of optic nerves and/or retina. Similarly, the risk of its occurrence is not high but it increases in the case of RT of advanced tumors of nasopharynx, paranasal sinuses and the skull base.

On the other pole of the frequency of complications in RT there is dryness of the mouth and pharynx. The clinical aspects of this side effect are the subject of the paper. In practice, this complication can be noticed in each patient. Because of its common occurrence and the fact that it is the main cause of the worsening quality of patient's life, the attempts to decrease the intensity of this complaint are subject to intensive research. A similar situation appears in mucositis. The application of intensive methods of radiation (intensification of dose, concomitant radiochemotherapy) is the reason why the escalation of the complication is often the factor limiting the planned therapy. The new methods of planning and treatment of RT included into clinical practice such as the 3-dimensional conformal radiotherapy (3D CRT) and the intensive modulated radiotherapy (IMRT) allow for a certain decrease of complications.

In summary, although there has been a significant progress in RT for the last decades, still the side effects connected with this treatment belong to one of the main interests of oncologists, and currently also the interest of geneticists and biologists, which gives hope for a significant progress in prevention and treatment.

Key words: head and neck cancer, radiotherapy, complications.

(*Postępy w chirurgii głowy i szyi 2004; 1: 15–32*)

W artykule przyjęto określać teleterapię słowem radioterapia jako powszechnie stosowanym w piśmiennictwie. W opracowaniu nie omawiano powikłań związanych z brachyterapią.

Wstęp

Radioterapia (RT) – obok chirurgii – należy do klasycznych metod leczenia nowotworów złośliwych

głowy i szyi, a wg szacunkowych danych, ten sposób leczenia jest stosowany w różnej formie u ok. 50% chorych. Najczęściej znajduje zastosowanie w skojarzeniu z leczeniem operacyjnym, jako metoda leczenia samodzielnego, a sporadycznie z chemioterapią, aczkolwiek to ostatnie podejście zyskuje coraz większe zainteresowanie.

Kluczowe zagadnienia współczesnej onkologii nowotworów głowy i szyi (chirurgii, radioterapii, che-



mioteraapii), które stanowią jednocześnie wyzwania XXI w. można sprowadzić do następujących pytań:

- ▶ Jak zwiększyć efektywność miejscowego leczenia oraz jak zmniejszyć ryzyko wystąpienia przerzutu odległego?
- ▶ W jaki sposób poprawić jakość życia pacjentów w trakcie, a zwłaszcza po przebytych leczeniu onkologicznym?
- ▶ Jak zapobiec rozwojowi drugiego nowotworu u pacjentów, u których odniesiono sukces terapeutyczny?

Obecnie obserwuje się niezwykle duży trend wyboru opcji leczenia według zasad medycyny opartej na dowodach (ang. *evidence based medicine*). Podstawą takiego rozumowania jest oparcie zaleceń terapeutycznych na wynikach klinicznych badań kontrolnych (randomizowanych), ponieważ tylko takie postępowanie zapewnia optymalny wybór sposobu leczenia. Kliniczne badanie randomizowane (RCT), poza oceną czasu przeżycia, stanowiącego główne kryterium przydatności metody leczenia, uwzględnia również nasilenie powikłań towarzyszących leczeniu [1].

Zastąpienie w latach 60. XX w. radioterapii ortowoltażowej megawoltową spowodowało, że powikłania popromienne wynikające z uszkodzenia skóry zeszyły na drugi plan, na rzecz powikłań ze strony błony śluzowej i głębiej położonych narządów, takich jak ślinianki przyuszne, nerwy czaszkowe, staw skroniowo-żuchwowy. Wprowadzenie w latach 70. do praktyki onkologicznej cytostatyków w niewielkim stopniu zmieniło nasilenie ostrych objawów leczenia, m.in. z tego względu, że chemioterapia była stosowana zwykle przed kursem RT (ang. *neoadjuvant therapy*) lub po jego zakończeniu (ang. *adjuvant therapy*). Dopiero wzrost popularności w latach 90. leczenia obejmującego jednoczesne stosowanie napromieniania i chemioterapii (ang. *concurrent radio-chemotherapy or simultaneous radiochemotherapy*) oraz intensyfikacji RT poprzez wprowadzenie hiperfrakcjonowania (*podanie wyższej dawki całkowitej w trakcie niezmiennego czasu kursu radioterapii*), czy też przyspieszonego napromieniania (*skrócenie czasu leczenia bez istotnego zmniejszenia dawki całkowitej*) spowodował istotny wzrost nasilenia wczesnych reakcji popromiennych. Między innymi wyniki wielu klinicznych badań randomizowanych wskazują, że hiperfrakcjonowanie oraz przyspieszone frakcjonowanie w stosunku do RT prowadzonej w sposób konwencjonalny powodują wzrost nasilenia wczesnego odczynu popromiennego ze strony błony śluzowej w stopniu 3., określonym wg klasyfikacji RTOG/EORTC o ok. 30% [2–6].

Wzrost intensywności objawów ubocznych, będący skutkiem intensyfikacji terapii, uwidocznili wielką potrzebę stworzenia wspólnej platformy oceny toksyczności leczenia. Ponadto poznanie mechanizmów leżących u podstaw odczynów popromiennych i co się z tym

wiąże – ewentualna możliwość modulacji reakcji popromiennej jest jednym z fundamentalnych zadań, przed jakimi stoi obecnie RT. Tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny oraz dynamiczny rozwój komputerowych technik obliczeniowych umożliwiły wykreowanie zaawansowanych technik napromieniania, jakimi są konformalna radioterapia trójwymiarowa (ang. *three-dimensional conformal radiotherapy* – 3D CRT) oraz napromienianie wiązką intensywnie modulowaną (ang. *intensity modulated radiotherapy* – IMRT). Niestety, nawet tak technologicznie zaawansowana RT nie pozwala uchronić pacjenta przed negatywnymi skutkami leczenia napromienianiem, a co najwyżej może ograniczyć ich zasięg i intensywność, co uważa się obecnie za jedną z największych zalet tych technik. Wymagania stawiane obecnie współczesnej terapii powodują, że w każdym przypadku dąży się do oszacowania zysku terapeutycznego, czyli stosunku liczby wyleczeń do liczby istotnych powikłań towarzyszących temu wyleczeniu. Przykładowo, *okno terapeutyczne* (ang. *therapeutic window*) dla RT raka krtani we wczesnym stadium zaawansowania (T1, T2) jest szerokie. W takim przypadku ryzyko powikłań popromiennych jest niewielkie, przy relatywnie wysokim odsetku wyleczeń. Z kolei, w zaawansowanym stadium raka krtani dochodzi do znacznego zmniejszenia szerokości wspomnianego okna terapeutycznego. Teoretycznie, można w takiej sytuacji podjąć próbę eskalowania dawki całkowitej, jednak takie postępowanie jest okupione nieakceptowalnym wzrostem liczby istotnych powikłań popromiennych, nie prowadząc do wzrostu zysku terapeutycznego. Z tego też względu RT nie może być rekomendowana jako samodzielna metoda leczenia dla chorych w bardzo zaawansowanym stadium raka krtani (naciekanie chrząstki tarczowatej, przejście nacieku na podstawę języka). Niezwykle ważnym jest zatem dokonanie oszacowania szansy wyleczenia w danym przypadku klinicznym, przy jednoczesnej próbie oceny towarzyszącemu temu ryzyku istotnych powikłań popromiennych. Takie podejście pozwala na optymalne wykorzystanie możliwości tkwiących w proponowanych opcjach leczenia: samodzielna operacja vs samodzielna RT vs operacja + RT vs jednoczesowo RT + chemioterapia. Pomocny w podjęciu decyzji terapeutycznej mógłby być wynik badania randomizowanego, niestety, dla większości sytuacji klinicznych nadal nie posiadamy takich danych.

Klasyfikacja objawów ubocznych w odniesieniu do leczenia radioterapią

Objawy uboczne związane z RT stanowią jeden z kluczowych problemów onkologii ostatnich dekad. Jedną z pierwszych klasyfikacji ujmujących powikłania po leczeniu onkologicznym była klasyfikacja zaproponowana przez WHO w 1979 r. Niestety, obejmo-



wała ona jedynie powikłania związane z leczeniem cytostatykami. Podobnie wprowadzona w roku 1982 klasyfikacja CTC v1.0 (ang. *Common Toxicity Criteria version 1.0*) ujmowała kompleksowo jedynie powikłania po leczeniu cytostatykami. Natomiast pierwsza klasyfikacja oceniająca powikłania popromienne (zarówno wczesne i późne), zaproponowana została dopiero w 1984 r. przez RTOG/EORTC (ang. *the Radiation Therapy and Oncology Group/the European Organization for Research and Treatment of Cancer*). Obie klasyfikacje (CTC i RTOG/EORTC) są nadal stosowane równolegle przez onkologów klinicznych i onkologów radioterapeutów, skupiając się na specyficznych objawach ubocznych poszczególnych metod leczenia. W klasyfikacji RTOG/EORTC wyróżniono powikłania wczesne i późne, a granicę między nimi stanowi 90 dni, liczone od rozpoczęcia napromieniania. Taki podział wynika ze średniego czasu trwania kursu RT, wynoszącego ok. 45 dni i czasu gojenia najbardziej dokuczliwych objawów ze strony skóry i błony śluzowej, zamykającego się w dalszych 45 dniach. Wprowadzenie intensywnych sposobów napromieniania oraz jednoczesowe kojarzenie RT z chemioterapią spowodowało, że powikłania wczesne (występujące w trakcie kursu RT) stanowią jedną z istotnych przeszkód w planowym ukończeniu terapii. Ponadto, agresywne leczenie może doprowadzić bądź to do niemożności wygojenia się ostrego (wczesnego) odczynu lub do stanu pozornego jego wygojenia. W tym ostatnim przypadku możliwe jest przejście wczesnego odczynu bezpośrednio w przewlekły, a odczyn taki przyjęto określać następowym późnym (ang. *consequential late effect* – CLE). W związku z tym klasyczny podział odczynów na ostre (wczesne) i późne nie oddaje całej gamy możliwości. W 1995 r. wprowadzono kolejną klasyfikację późnych

odczynów popromiennych, LENT-SOMA (ang. *Late Effect Normal Tissue Task Force – Subjective, Objective, Management, Analytic*), zorientowaną przede wszystkim na ocenie funkcjonowania pacjenta po zakończonej radioterapii i leczeniu zmian spowodowanych przebytych leczeniem [7]. Jednak rozbieżności, a raczej brak kompatybilności pomiędzy wspomnianymi klasyfikacjami (CTC, RTOG/EORTC, LENT-SOMA) w praktyce bardzo utrudnia porównywanie powikłań w analizowanych grupach. Kolejną propozycją klasyfikacji odczynów popromiennych pojawia się ze strony grupy Dischego, a wynika z potrzeby lepszego dostosowania oceny powikłań o znacznym nasileniu, co jest szczególnie istotne w przypadku stosowania przyspieszonej RT. Dische zaproponował m.in. ocenę [8] nasilenia zmiennych charakteryzujących odczyn popromienny (ból, dysfagia, rumień, zapalenie błony śluzowej, stosowane leki przeciwbólowe), co umożliwia ilościową reprezentację intensywności odczynu popromiennego (tab. 1.).

Środowisko onkologów (klinicznych i radioterapeutów), mając świadomość braku spójności w klasyfikacjach dotychczas stosowanych, zaproponowało w 1998 r. nowelizację klasyfikacji CTC (CTC v2.0). Powyższa wersja objęła swoim zasięgiem, poza objawami związanymi z leczeniem cytostatykami, również wczesne skutki uboczne RT, pozostawiając dla późnych powikłań popromiennych klasyfikację RTOG/EORTC.

Różnorodność modyfikacji leczenia, wynikająca przede wszystkim z kojarzenia jednoczesowo RT i cytostatyków, wymusiła potrzebę porównania wielu intensywnych metod leczenia w oparciu o wspólną platformę oceny powikłań. Z tego też m.in. powodu w kwietniu 2002 r. w St. Petersburgu (USA) odbyło się

Tab. 1. Klasyfikacja objawów ubocznych radioterapii nowotworów złośliwych głowy i szyi według skali Dischego

Rodzaj objawów	Nasilenie objawów			
	0 – brak	1 – małe	2 – średnie	3 – nasilone
rumień	brak	mały	średni	wyraźny
epitelioliza	brak	niewielka	rozlana	–
epitelioliza (powierzchnia)	brak	<10%	10%–50%	> 50%
błona śluzowa (zmatowienie)	brak	opalizująca	matowa	znacznie
obrzęk	brak	niewielki	średni	wyraźny
krwawienie (częstość)	brak	sporadyczne	codzienne	–
krwawienie (nasilenie)	brak	niewielkie	umiarkowane	krwotok
owrzodzenie (charakter)	brak	powierzchnowe	głębokie	–
owrzodzenie (powierzchnia)	brak	< 10%	10–50%	> 50%
dysfagia	brak	dieta półpłynna	dieta płynna	żywnienie pozajelitowe
ból (stosowane leki)	brak	analgetyki miejscowo	słabe leki przeciwbólowe	leki opioidowe



spotkanie robocze, na którym reprezentacje onkologów klinicznych, onkologów radioterapeutów oraz chirurgów dokonały przeglądu dotychczasowych klasyfikacji. Nadrzędną ideą spotkania było stworzenie wspólnej platformy oceny, co doprowadziło do ustanowienia klasyfikacji CTCAE v3.0 (*Common Terminology Criteria Adverse Events version 3.0*). W powyższej klasyfikacji należy zwrócić uwagę na następujące fakty:

- ▶ Przynajmniej w większości ujednolicono ocenę objawów ubocznych dla różnych metod leczenia bez szczególnego akcentowania ich źródła (specyficzność metody leczenia), a skupiając się na sumarycznym efekcie niepożądanym. Np. pacjenci po przebytych leczeniach skojarzonych, obejmujących całkowitą laryngektomię z następową RT, mają szereg objawów ubocznych, będących następstwem obu tych form leczenia. Jednak należy przede wszystkim uwzględnić efekt sumaryczny nasilenia powikłań po zakończonym leczeniu. Oceniając wyłącznie efekty uboczne RT można byłoby wyciągnąć mylne wnioski, że leczenie skojarzone jest przyczyną relatywnie mało istotnych powikłań.
- ▶ Generalnie zrezygnowano ze stosowania kryterium czasowego, wyróżniającego wczesne i późne powikłania popromienne (arbitralne przyjęcie 90 dni od rozpoczęcia radioterapii).
- ▶ Klasyfikacja nie definiuje intensywności poziomu powikłań, powyżej którego leczenie nie powinno być akceptowane.
- ▶ Zwrócono szczególną uwagę na wyróżnienie dwóch stopni powikłań: stopień 2. (umiarkowane powikłanie wymagające jedynie leczenia miejscowego, czasami farmakologicznego) i stopień 3. (poważne w swoich skutkach, powodujące znaczne zaburzenia funkcjonowania narządu, organizmu i wymagające leczenia szpitalnego).

Praktyczną przesłanką dla środowiska onkologów i laryngologów, płynącą ze wspomnianego spotkania, jest konieczność stosowania jednolitych zasad oceny objawów ubocznych terapii, ponieważ tylko takie podejście pozwala na obiektywne porównanie różnych metod leczenia (chirurgia vs radioterapia vs chirurgia + radioterapia). Klasyfikacja CTC AE v3.0 weszła do powszechnego użycia z początkiem 2003 r. Należy podkreślić, że wszystkie nowe badania kliniczne rozpoczynające się po tym czasie winny ją uwzględnić, niezależnie od innych specyficznych i dodatkowych sposobów oceny objawów niepożądanych terapii. Natomiast badania, które rozpoczęły się wcześniej, pozostają przy dotychczasowych stosowanych klasyfikacjach.

Pełna wersja klasyfikacji jest osiągalna na stronie internetowej: <http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc.htm> od 1 kwietnia 2003 r.

Z punktu widzenia pacjenta niezwykle istotny jest wpływ objawów ubocznych na zaburzenie funkcjono-

wania we wszystkich aspektach jego życia. W pewnych sytuacjach ten negatywny wpływ może być tolerowany, czy też rekompensowany. Dość wiarygodną ocenę obniżenia jakości życia, wynikającą z przeprowadzonej terapii może reprezentować zmiana w dotychczasowym życiu rodzinnym pacjenta, jego pracy, hobby, funkcjonowaniu w społeczeństwie [9]. Obecnie w praktyce klinicznej funkcjonuje kilka klasyfikacji, mających na celu dokonanie najbardziej wiarygodnej oceny jakości życia po zakończonej terapii. Jednak ocena tego aspektu tylko w kontekście przeprowadzonej RT jest niejednokrotnie utrudniona, z powodu również traumatyzującego wpływu choroby nowotworowej, przebytego leczenia operacyjnego, zastosowanych cytotatyków, czy wreszcie stresu związanego z kontrolami po zakończonym leczeniu onkologicznym.

Kolejnym problemem utrudniającym obiektywną ocenę objawów negatywnych terapii jest powszechnie znany fakt, że lekarz *lagodniej* ocenia znaczenie objawów ubocznych terapii, aniżeli sam pacjent. Nadal wobec tego aktualne jest pytanie, kto powinien decydować o intensywności powikłania, które może być jeszcze akceptowane w kontekście danej strategii leczenia?

Kolejnym wyzwaniem dla onkologów radioterapeutów jest poznanie zależności pomiędzy intensywnością powikłania a zaaplikowaną dawką w części objętości napromienionego narządu krytycznego. Dotychczas obowiązujące dawki tolerancji dotyczą przede wszystkim w całości napromienianego narządu, tj. 100% jego objętości. Nadal jednak brak jest wystarczająco dobrze udokumentowanych długotrwałych obserwacji oraz bazujących na nich modeli biologiczno-matematycznych, pozwalających określić zależność pomiędzy tolerancją napromienianego narządu a zaaplikowaną dawką w części objętości tego narządu.

Następnym problemem jest wskazanie metody bardziej przyjaznej pacjentowi w sytuacji, gdy np. jedna z nich powoduje powikłanie 2. stopnia u 59% leczonych, a druga 6% powikłań, ale w stopniu 3. Która z nich powinna być rekomendowana w praktyce, przy założeniu, że obie pozwalają uzyskać identyczne przeżycia chorych? W odniesieniu do zaawansowania stopnia klinicznego istnieje możliwość interpretacji grupowej (T3N1 i T4N0 = 4. stopień klinicznego zaawansowania), ale identyczny sposób podejścia nie jest praktykowany w odniesieniu do powikłań. Przyjęcie powyższej strategii dodatkowo utrudnia brak standardu określającego maksymalną akceptowalną toksyczność metody leczenia [10].

Zgola innym problemem raportowania objawów ubocznych jest wiarygodna kontrola pacjentów po leczeniu (zgony, niezgłaszanie się na badania), a co za tym idzie – interpretacja wyników leczenia w aspekcie powikłań. Późna odpowiedź popromienna może się w pełni rozwinąć nawet po wielu latach od zakończenia RT. Z tego powodu zalecany jest odpowiednio długi czas obserwacji chorych po leczeniu, niejednokrotnie ponad klasyczny



5-letni. Podsumowanie wyników leczenia zbyt wcześnie może prowadzić do fałszywego wniosku o niskiej toksyczności metody. Podobna interpretacja może mieć miejsce w przypadku niskiej efektywności metody, kiedy chorzy umierają zanim ujawni się powikłanie. Z drugiej jednak strony, podczas kilkuletniej obserwacji część pacjentów umiera (zgony spowodowane nowotworem i z przyczyn nienowotworowych), co powoduje, że ocena odczynu późnego dla całej grupy chorych staje się niekompletna (niewiarygodna). Z tego też względu, w ocenie powikłań popromiennych jako minimum należy stosować aktualizowane metody analiz statystycznych (*actuarial methods*), bazujących na krzywych przeżycia (*survival statistics – Kaplan-Meier method*) [1].

Patomechanizm powikłań popromiennych

Pierwotnym efektem promieniowania jonizującego jest powstanie wolnych rodników, które są bardzo reaktywnymi formami, dążącymi do wchodzenia w reakcje z materią. Powyższa ich cecha jest główną przyczyną wywoływania uszkodzeń w wielu ważnych strukturach komórki. Jedną z krytycznych zmian w komórce, wywołanych przez promieniowanie jonizujące jest uszkodzenie DNA. Uszkodzenie przekraczające wydolność naprawczą komórki doprowadza do jej śmierci. Natomiast mniej nasilone uszkodzenie skutkuje istotnym zaburzeniem funkcjonowania komórki.

Już w kilka godzin po ekspozycji na typową dawkę dzienną stosowaną w RT, w obrębie skóry może dojść do wystąpienia rumienia zapalnego. Jednak zaburzenia w krążeniu krwi, spowodowane uszkodzeniem popromiennym, w odróżnieniu od typowego urazu chirurgicznego czy termicznego, nie są nasilone. *Uraz popromienny* powoduje rozszerzenie oraz zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych. Zmiany te są wynikiem oddziaływania na naczynia krwionośne histaminy i prostaglandyn (PGI₂ i PGE₂). Wczesna odpowiedź popromienna jest następnie potęgowana przez prozapalne cytokiny, z których największe znaczenie mają TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-8 i INF-gamma [11]. Produkcja w znacznej ilości i przez dłuższy czas wspomnianych cytokin wywołuje niekontrolowane zmiany w mikrośrodowisku ich oddziaływania (działanie autokryne, parakryne), ale i również efekt systemowy (działanie endokryne). W trakcie kursu RT, kiedy czas pomiędzy kolejnymi frakcjami wynosi ok. 24 godz., część z cytokin nie jest całkowicie eliminowana, co prowadzi do kumulacji ich aktywności w trakcie dalszego leczenia. Ponadto wraz ze wzrostem podanej dawki dochodzi do nasilenia wydzielania cytokin. Prawdopodobnie mamy także do czynienia z zaburzeniem proporcji pomiędzy Th1 a Th2. Jednak podstawowe znaczenie dla przebiegu klinicznego odczynu popromiennego ma wystąpienie śmierci komórkowej w na-

promienianym narzędzie oraz cały łańcuch zmian temu towarzyszących.

Rozwój radiobiologii stworzył teoretyczne podstawy do analizy zjawisk wywołanych oddziaływaniem napromieniania w zdrowej tkance oraz w guzie nowotworowym. Klasyczna radiobiologia stara się opisać obserwowane w praktyce klinicznej zjawiska, a najlepiej oddającym to językiem byłby w tym przypadku język matematyki. Jedną z najbardziej popularnych teorii, tłumaczących powstanie powikłań popromiennych, była *teoria naczyniowa* (ang. *vascular theory*) zakładająca, że zmiany popromienne w tkankach zdrowych są wynikiem przede wszystkim uszkodzenia naczyń krwionośnych. Według tej teorii popromienna śmierć komórek enodermalnych zachodzi po pewnym czasie od zadziałania promieniowania jonizującego, co prowadzi do nasilenia zmian popromiennych (atrofia i martwica) w trakcie dalszej obserwacji po leczeniu. Teoria naczyniowa nie wytrzymała jednak krytyki, zarzucającej jej fakt, że jeżeli to naczynia są podstawową tarczą dla uszkadzającego działania promieniowania jonizującego, to dla wszystkich narządów dawka tolerancji winna być jednakowa.

Zaproponowany m.in. przez Wheldona i Michalowskiego [12] podział tkanek/narządów, oparty na strukturze hierarchicznej lub elastycznej pozwolił na lepszą korelację obrazu klinicznego, aniżeli zapewniała to teoria naczyniowa. Model ten zakłada, że intensywność proliferacji komórek w tkance prawidłowej pozostaje pod kontrolą homeostatyczną. W fizjologicznych warunkach utrata komórkowa jest równoważona odnową. Zadziałanie czynnika uszkadzającego (promieniowanie jonizujące, cytostatyki) powoduje zwiększoną utratę komórkową z puli zarodkowej tkanki lub narządu. W odpowiedzi dochodzi do przyspieszenia repopulacji pozostałych komórek zarodkowych, co ma na celu zrekomensowanie utraty. Narządy o budowie hierarchicznej (ang. *hierarchical organisation*) składają się z trzech przedziałów komórkowych: funkcjonalnego – komórek dojrzałych (ang. *mature cells*), przejściowego i podlegającego odnowie – komórek proliferujących (ang. *stem cells*). Podstawowe znaczenie dla intensywności powikłania popromiennego ma skala eliminacji (śmierć) komórek z przedziału podlegającego odnowie proliferacyjnej (ryc. 1.). Pojawiająca się po pewnym czasie niemożność zastąpienia fizjologicznego ubytku z przedziału komórek dojrzałych i dojrzewających prowadzi do wystąpienia objawów klinicznych odczynu popromiennego. Natomiast skala nasilenia (intensywność) odczynu jest tym większa, im większy deficyt komórkowy wystąpił w tym przedziale. Z kolei czas ujawnienia się objawów klinicznych wczesnego odczynu popromiennego jest zależny od czasu, po jakim dochodzi do fizjologicznej degradacji komórek z przedziału dojrzałych komórek funkcjonalnych. Z kolei czas życia tych komórek jest charakterystyczny dla typu tkanek, co sprawia, że czas



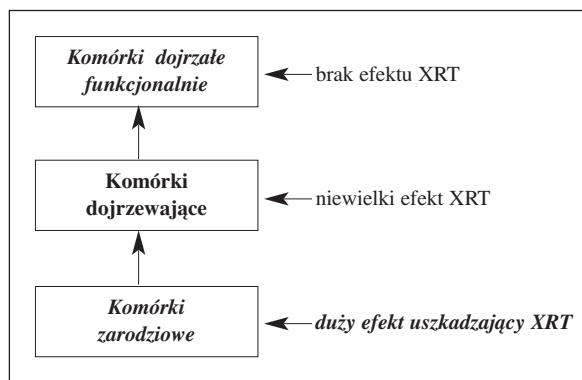
ujawnienia się odczynu jest pochodną czasu życia komórek w tym przedziale, charakterystycznego dla poszczególnych narządów. Z tego też względu czas ujawnienia się odczynu nie zależy od intensywności zaaplikowanej dawki. Natomiast nasilenie odczynu popromiennego zależy od intensywności zaaplikowanej dawki i zdolności do szeroko rozumianej naprawy zmian popromiennych na poziomie komórki i tkanki. W błonie śluzowej i naskórku czas życia komórek funkcjonalnie dojrzałych wynosi ok. 2 tyg. i jest to przeciętny czas ujawnienia się pierwszych klinicznych objawów reakcji popromiennej. Z kolei czas życia erytrocytów wynosi ok. 120 dni i po tym czasie dochodzi do wystąpienia niedokrwistości popromiennej.

Inną formą organizacji komórek w tkance jest typ elastyczny (ang. *flexible*), w której nie wyróżnia się poszczególnych funkcjonalnych przedziałów, a wszystkie komórki są względem siebie równorzędne. Przykładem takiej tkanki jest ośrodkowy układ nerwowy, który charakteryzuje się ponadto bardzo wolnym obrotem komórkowym. W tym też przypadku dochodzi do większej korelacji pomiędzy intensywnością odczynu a wysokością zaaplikowanej dawki.

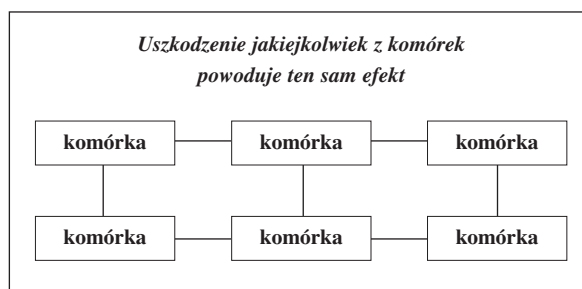
Przejrzystą charakterystykę tkanek i narządów, opartą na modelu zaproponowanym przez Michałowskiego komplikuje fakt, że w skład poszczególnego narządu wchodzi ponadto tkanka łączna oraz naczynia krwionośne. Te z kolei odpowiadają na uszkodzające działanie promieniowania jak tkanki elastyczne. Dlatego też odpowiedź narządu jest wynikiem wypadkowej organizacji komórek tarczowych oraz udziału i roli, jaką odgrywają tkanki podporowe. Ponadto znaczącą rolę odgrywa sposób organizacji podjednostek funkcjonalnych, wchodzących w skład narządu. Wyróżnia się organizację *liniowo-szeregową* (rdzeń kręgowy) oraz *równoległą* (tkanka płucna). W przypadku organizacji szeregowej uszkodzenie nawet niewielkiej liczby komórek prowadzi w następstwie do uszkodzenia wszystkich podjednostek zlokalizowanych poniżej uszkodzenia, co prowadzi do nasilonego efektu klinicznego. Natomiast uszkodzenie tej samej liczby komórek w tkance o równoległym sposobie organizacji podjednostek funkcjonalnych prowadzi do mniej nasilonego odczynu.

Suchość popromienna w jamie ustnej (*xerostomia*)

Xerostomia jest najczęstszym powikłaniem leczenia napromienianiem nowotworów głowy i szyi, występując niemal u wszystkich chorych z różnym stopniem nasilenia (80–90% średnio nasilone lub bardziej). Jednocześnie *xerostomia* stanowi jedną z najczęstszych przyczyn pogorszenia jakości życia u pacjentów po przeby-



Ryc. 1. Tkanka o budowie hierarchicznej



Ryc. 2. Narząd o budowie elastycznej

tym leczeniu napromienianiem [13]. Powikłanie to jest definiowana jako subiektywne odczucie suchości w jamie ustnej i gardle, któremu towarzyszą inne dokuczliwe objawy, a dla których wspólnym mianownikiem pozostaje obiektywne zmniejszenie objętości wydzielanej śliny oraz zmiany jakościowe w jej składzie.

Z powodu złożonego patomechanizmu powikłania oraz wielokierunkowych skutków ubocznych, sięgających nawet poza jamę ustną, przyjęto określać wszystkie objawy związane z suchością jako *zespół suchości jamy ustnej*. Na zespół ten składają się m.in.:

- upośledzenie percepcji smaku, przeżuwanie pokarmów i połykaniu, które wspólnie mogą prowadzić do zaburzeń w odżywianiu,
- ograniczenie ruchomości języka utrudniające mówienie, a w konsekwencji przyczyniające się do izolacji społecznej pacjenta,
- predysponowanie do owrzodzeń oraz zmian wstecznych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej i gardła,
- zmiany w fizjologicznym składzie flory bakteryjnej, zwiększające ryzyko wystąpienia próchnicy zębów, infekcji bakteryjnej i grzybiczej,
- zwiększenie ryzyka wystąpienia martwicy popromiennej kości żuchwy,
- zwiększenie ryzyka uszkodzenia przelyku przez kwasy żołądkowe, wynikające ze zmniejszenia wydzielania zasad w ślinie, neutralizujących kwas żołądkowy,



- ▮ nasilenie depresji spowodowane ww. wymienionymi objawami, co utrudnia powrót do normalnego życia po zakończonym leczeniu.

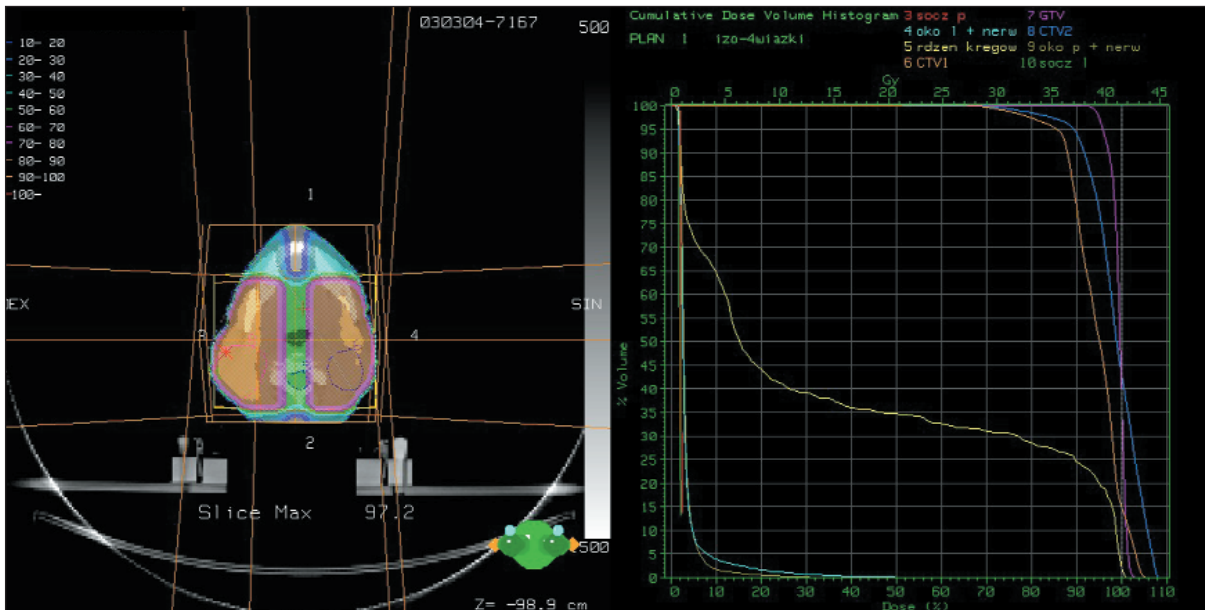
Ślina jest głównie produkowana przez ślinianki przyuszne, wytwarzające ok. 60% jej objętości, w dalszej kolejności ślinianki podżuchwowe (20% objętości), podjęzykowe (10% objętości). Na pozostałe małe gruczoły rozmieszczone w błonie śluzowej przypada 10% objętości wydzielanej śliny. W okresie pomiędzy posiłkami duże znaczenie dla odczuwania komfortu w jamie ustnej i gardle przypisuje się drobnym gruczołom, rozmieszczonym w błonie śluzowej jamy ustnej i gardła. Ślina ma kapitalne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania górnego odcinka przewodu pokarmowego, co wynika m.in. z tego, że w jej skład wchodzi wiele niezwykle ważnych białek, takich jak mucyna (ułatwia poślizg pokarmów, agregację mikroorganizmów), stateryny (ochrona zębów, agregacja mikroorganizmów), histatyny (działanie antybakteryjne), α -amylaza (trawienie), lyzozym (działanie antybakteryjne), laktoferyna (działanie antybakteryjne), nabłonkowy czynnik wzrostu – EGF (ułatwienie gojenia się ran) [14].

Funkcjonowanie gruczołów ślinowych a radioterapia

Funkcjonowanie gruczołów ślinowych i co za tym idzie – odczucie suchości przez pacjenta jest uzależnione m.in. od wyjściowego stanu fizjologicznego ślinianek przed RT, zaaplikowanej dawki oraz objętości ślinianek znajdujących się w napromienianym polu. Powszechnie uważa się, że istnieje ścisła zależność pomiędzy stopniem funkcjonowania gruczołów ślinowych a zdeponowaną dawką. Natomiast nadal dużo kontrowersji wzbudza znaczna promieniowrażliwość komórek gruczołowych ślinianek. Komórki gruczołowe, które są komórkami wysoko wyspecjalizowanymi, charakteryzują się wolnym cyklem komórkowym (ok. 1 mies. dla surowicznych, a komórki śluzowe pozostają w fazie G1) oraz niskim indeksem mitotycznym. Z tego też względu komórki te teoretycznie powinny się cechować znaczną promienioopornością. Interesujące jest jednak to, że suchość popromienna pojawia się bardzo wcześnie (wczesny odczyn), już po kilku dniach od rozpoczęcia RT. W pierwszych tygodniach RT odnotowuje się aż 80-procentowy spadek wydzielania śliny. Jedną z hipotez tłumaczących patomechanizm wczesnej odpowiedzi zakłada, że głównym miejscem oddziaływania promieniowania jonizującego jest błona komórkowa komórki gruczołowej, której uszkodzenie prowadzi do zapoczątkowania procesu apoptozy. Natomiast inaczej przedstawia się patomechanizm późnej odpowiedzi popromiennej, której towarzyszy martwica komórek gruczołowych, zwłóknienie i proces zapalny. Spośród wszystkich ślinianek to ślinianki

przyuszne wzbudzają największe zainteresowanie onkologów z powodu ich największej promieniowrażliwości oraz potencjalnych możliwości ochrony w procesie planowania RT [15]. Ślinianki podżuchwowe praktycznie nie mogą być ochronione nawet poprzez zastosowanie zaawansowanych technik radioterapii, z powodu ich ścisłego przylegania do węzłów chłonnych znajdujących się w rejonie II szyi. Również bardzo trudno jest dokonać ochrony drobnych gruczołów rozmieszczonych w błonie śluzowej jamy ustnej gardła, aczkolwiek niewielką możliwość poprawy upatruje się w wyniku zastosowania nowych technik RT. Napromienianie ślinianek już niewielką dawką, tj. ok. 14 Gy, powoduje obniżenie wydzielania śliny do poziomu 60–70% stanu fizjologicznego. Natomiast przekroczenie średniej dawki 40 Gy, wg wielu autorów bardzo ogranicza funkcjonowanie gruczołów ślinowych, jednak nadal istnieje niewielka możliwość ich regeneracji. Napromienienie zaś całej objętości ślinianek średnią dawką przekraczającą 60 Gy powoduje u wszystkich pacjentów suchość, bez praktycznej zdolności do regeneracji gruczołów. W celu zapewnienia pacjentowi po przebytej radioterapii minimalnego komfortu, średnia dawka zdeponowana na ślinianki przyuszne wg Eisbrucha i wsp. [16] nie powinna przekroczyć 26 Gy – dawka graniczna (ang. *threshold-dose*). Dla potrzeb analizy przyjęto traktować jako istotne powikłanie (ang. *severe complication*) obniżenie zdolności wydzielniczej ślinianek poniżej 25% stanu wyjściowego przed RT. Kolejnym ważnym czynnikiem, poza wysokością średniej dawki zdeponowanej w gruczołach ślinowych jest objętość ślinianek objęta napromienianiem. Zdolność do wydzielania śliny przez ślinianki nie ulega istotnemu zmniejszeniu, kiedy średnia dawka 15 Gy, 30 Gy, 45 Gy nie przekracza następujących progów objętości ujętych w napromienianym polu: 67%, 45%, 24%. Ponadto wspomniani autorzy nie stwierdzili, aby takie czynniki, jak wiek, płeć, przebyty zabieg chirurgiczny przed RT, chemioterapia przed RT miały istotny wpływ na nasilenie suchości popromiennej. Według Chao i wsp. [17] dawka graniczna dla ślinianki przyusznej jest nieco wyższa i wynosi ok. 32 Gy. Idealną sytuacją jest połączenie uprzednio wspomnianej dawki wraz z objętością napromienianą w jeden wspólny parametr. Jednak jak dotychczas brak wystarczająco wiarygodnych danych klinicznych, oceniających korelację pomiędzy funkcjonowaniem ślinianek a parametrem dawka-objętość (ang. *dose-volume-response relationship*). Sytuacja powyższa może ulec zmianie dzięki temu, że współczesne techniki radioterapii (3D CRT, IMRT) pozwalają na uzyskanie informacji zawartej w histogramie (ang. *dose-volume histogram* – DVH), które odzwierciedlają wysokość zaaplikowanej dawki w odpowiadającej objętości napromienianego narządu. Rozkład dawki w zależności od objętości napromienianego narządu przedstawiono na ryc. 3., który może być następnie skorelowany z oceną kliniczną odczynu popromiennego.





Ryc. 3. Rozkład dawki w zależności od napromienianej objętości

Największe zainteresowanie radioterapeutów, z punktu widzenia potencjalnych możliwości obniżenia ryzyka wystąpienia *xerostomii*, wzbudzają ślinianki przyuszne. Wynika to z faktu, że są one odpowiedzialne za produkcję dużej objętości śliny a ich lokalizacja anatomiczna potencjalnie umożliwia ich ochronę [18]. Techniki 3D CRT, a zwłaszcza IMRT, pozwalają na zaplanowanie leczenia umożliwiającego utrzymanie określonej dawki granicznej w obrębie ślinianek.

Ocena kliniczna suchości

Ze względów wcześniej wspomnianych, suchość popromienna jest efektem zmniejszenia zarówno ilości, jak i jakości produkowanej śliny (zmiana składu). Sprawia to, że ocena stopnia nasilenia suchości popromiennej jest nader skomplikowana. Głównym problemem jest niemożność dokonania jednoznacznej korelacji pomiędzy objętością wydzielanej śliny a nasileniem objawów klinicznych. Ponadto w trakcie obserwacji po leczeniu, nasilenie dolegliwości ulega zmianie w czasie, zwykle zmniejszeniu. W ocenie należy uwzględnić również wpływ schorzeń systemowych (zespół Sjögrena, cukrzyca), leki (antycholinergiczne, opioidy, antydepresyjne, diuretyki), które same mogą być przyczyną suchości lub ją znacząco nasilać. Generalnie, metody stosowane w ocenie funkcjonowania gruczołów ślinowych można podzielić na obiektywne i subiektywne. Z obiektywnych metod oceny w pierwszej kolejności wymienia się scyntyografię ślinianek przyusznych, a w dalszej pomiar objętości wydzielonej śliny w czasie. Scyntygrafia ślinianek jest wiarygodnym sposobem oceny sprawności fizjologicznej ślinianek. Wyniki tego badania ściśle korelują

z poszczególnymi fazami wydzielniczymi śliny w obrębie ślinianek. Połączenie powyższego badania z emisyjną tomografią fotonową (SPECT) pozwala ponadto na zobrazowanie funkcjonalne, w zależności od części anatomicznej ślinianki. Jednak fakt, że jest to skomplikowany oraz kosztowny sposób oceny, stanowi podstawową przeszkodę w rutynowym zastosowaniu [19]. Pomiar objętości wydzielanej śliny [20] może być dokonany w warunkach spoczynkowych, po pobudzeniu mechanicznym lub chemicznym. Pomiar bez pobudzenia, czyli w warunkach spoczynkowych jest dokonywany przez 5 min, ślina jest w tym czasie zbierana do pojemnika, który zostaje następnie ważony. Pobudzenie mechaniczne dokonywane jest poprzez żucie (pasek parafiny 5x5 cm) przez 2 min. Pobudzenie chemiczne dokonuje się poprzez podrażnienie wacikiem powierzchni grzbietowej języka 2–4-procentowym kwasem cytrynowym. Następnie ślina jest zbierana przez 2 min. Obiektywne dokonanie pomiaru objętości wydzielanej śliny w czasie (przepływ) powinno stanowić bardzo wiarygodne źródło informacji o stanie ślinianek poddanych RT. Jednak istotnym problemem, z jakim spotykamy się w tym przypadku, jest trudność w dokonaniu oceny wydzielniczej małych gruczołów ślinowych, znajdujących się w błonie śluzowej. Sporym problemem jest także brak wystarczającej korelacji pomiędzy poszczególnymi metodami, oceniającymi zdolność wydzielniczą śliny, co jest spowodowane brakiem standaryzacji metod. Z tego też powodu dokonanie analizy porównawczej jest trudne i zarazem obciążone błędem. Również sama procedura zbierania śliny jest dość skomplikowana i winna uwzględnić takie aspekty, jak porę pobrania śliny (rano, wieczór), spożywane pokarmy, przyjmowane leki, sposób stymulacji gruczołów



do wydzielania (mechaniczny, farmakologiczny), rodzaj gruczołów, z których jest dokonywany pomiar (podżuchwowe, przyuszne) oraz sposób metody pomiarowej (drenaż, ważenie wacików). Natomiast największą przeszkodą w dokonaniu wiarygodności oceny jest słaba korelacja pomiędzy intensywnością objawów raportowanych przez pacjenta a objętością wydzielanej śliny. Na taki stan rzeczy może wpływać m.in. fakt, że równie ważnym parametrem pozostaje skład śliny (jakość), której ocena jest w takim przypadku pomijana.

Subiektywne metody oceny funkcjonowania gruczołów ślinowych [21] opierają się na bezpośredniej ocenie dokonywanej przez pacjenta (kwestionariusz oceny) na podstawie skali VAS (0 = brak objawów, 10 = największe nasilenie suchości, jakie sobie można wyobrazić), lub poprzez przypisanie kategorii intensywności objawów sklasyfikowanych w postaci skali odczynów popromiennych (stopień 0 – brak objawów, stopień 1 – niewielkie dolegliwości itd.). Kwestionariusz oceny nasilenia suchości jamy ustnej zawiera m.in. pytania dotyczące problemów w przeżuwaniu pokarmów, połykaniu, w mówieniu oraz o konieczność spożywania wody w celu uzyskania poprawy. Generalnie istnieje zgodność co do tego, że to właśnie raportowanie nasilenia objawu przez samego pacjenta jest najważniejszym kryterium oceny nasilenia odczynu. Należy także zwrócić uwagę w raportowaniu na zmianę nasilenia dolegliwości w trakcie upływu czasu od zakońzonego leczenia.

Farmakologiczne leczenie suchości popromiennej

Znalezienie efektywnej metody leczenia jest obecnie przedmiotem wielu badań co wynika z powszechności tego powikłania, a przede wszystkim jego dołączliwości dla pacjentów. Najprostszymi sposobami, ale jednocześnie najmniej efektywnymi, zmniejszenia suchości wynikającej z uszkodzenia gruczołów ślinowych po RT jest popijanie wody w małych ilościach, żucie bezcukrowej gumy (Xylitol), ssanie cukierków bezcukrowych. Niska efektywność oraz duża uciążliwość powyższych metod sprawiają, że nie mają one istotnego znaczenia. Z prostych zaleceń ogólnych, które mogą łagodzić objawy należy wymienić m.in. spożywanie świeżych, lekko kwaśnych owoców, kawałków schłodzonego ogórka, pomidora, cienkich plasterków jabłka. Spożywane płyny winny być zimne, nie są polecane soki owocowe.

Jednym ze sposobów leczenia objawów suchości jest próba zastosowania substytutów śliny – tzw. preparatów *sztucznej śliny* w oparciu o karboksymetylocelulozę (CMC), mucynę, sorbitol. Największą efektywnością charakteryzują się preparaty na bazie sorbitolu i CMC. Dotychczasowe doświadczenia z badań klinicznych wskazują, że preparaty te nie spełniają pokładanych nadziei, głównie z powodu ich czasowego działania, co po-

woduje m.in. nawrót objawów zwłaszcza podczas nocy [22–24]. Największe nadzieje są związane z Xialine, sybstitutem śliny opartym na bazie naturalnego bipolimeru gumy ksantanowej, będącym w trakcie oceny w klinicznym badaniu III fazy [25].

Kolejnym kierunkiem badań nad leczeniem *xerostomii* jest farmakologiczne stymulowanie gruczołów ślinowych niezniszczonych RT. Jednym z podstawowych leków z tej grupy jest pilokarpina (*Salagen*), która jest naturalnie występującym alkaloidem o działaniu parasympatykomimetycznym. Pilokarpina charakteryzuje się szerokim zakresem biologicznego działania, które obejmuje m.in. pobudzenie gruczołów potowych, ślinowych, łzowych, przewodu pokarmowego (żołądek, trzustka, jelito), mięśni gładkich. Pierwsze próby z zastosowaniem tego leku w leczeniu suchości przeprowadzono we wczesnych latach 70. XX w. W dwóch klinicznych badaniach randomizowanych wykazano pozytywny wpływ leczenia pilokarpiną na zmniejszenie odczucia suchości u chorych po przebytej radioterapii [26, 27]. W podsumowaniu obu badań należy stwierdzić, że leczenie pilokarpiną prowadzi do subiektywnej poprawy samopoczucia, dokonanej na podstawie kwestionariusza pacjenta. Optymalne dawkowanie ustalone na podstawie wyników wspomnianych badań to 5 mg pilocarpiny podawanej 3 razy dziennie, a w przypadku braku efektu zalecane jest zwiększenie dawki do 10 mg. Ogólna tolerancja leczenia jest dobra, jednak w trakcie terapii pojawia się szereg objawów ubocznych, z których największe znaczenie ma nadmierne pocenie, występujące u ok. 50% leczonych dawką 3 razy 5 mg/dobę, a u 80% przy dawce 3 razy 10 mg/dobę. Z innych objawów niepożądanych należy wymienić dreszcze, nudności, astenię, nadmierne łzawienie i zaburzenia perystaltyki. Podkreślić należy, że nie spostrzega się istotnych objawów ze strony układu krążenia, jakkolwiek pilokarpina jest przeciwwskazana u pacjentów z niekontrolowaną astmą, ostrym zapaleniem tętnicy, zaćmą, u przyjmujących leki β -adrenergiczne, parasympatykomimetyczne i antycholinergiczne. Co ciekawe, a wymagające podkreślenia – w żadnym z tych badań nie udało się uzyskać obiektywnej poprawy funkcjonowania gruczołów ślinowych, mierzonej zwiększeniem objętości wydzielanej śliny. Generalnie 30 do 60 % pacjentów leczonych pilokarpiną odczuwa subiektywną poprawę, która jest zwykle odnotowywana po miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Bardzo istotną cechą ujemną leczenia pilokarpiną jest nawrót dolegliwości w przypadku zaprzestania przyjmowania leku.

Inna strategia leczenia *xerostomii* obejmuje farmakologiczną ochronę gruczołów ślinowych już w trakcie kursu napromieniania. Jedną z opcji takiego podejścia jest stosowanie pilocarpiny w trakcie napromieniania. Jednak ostatnio opublikowane wyniki klinicznych ba-



dań randomizowanych III fazy nie wykazały zysku ze stosowania pilocarpiny w trakcie RT [27, 28]. Innym lekiem, mogącym zmniejszyć nasilenie *xerostomii* jest amifostyna. Ponad 50 lat temu Patt i wsp. [29] wykazali, że cysteina, podawana tuż przed napromienianiem powoduje zmniejszenie toksyczności, ale nie wywiera wpływu ochronnego wówczas, gdy jest podawana po zakończeniu napromieniania. To m.in. spowodowało duże zainteresowanie związkami chemicznymi, które zawierają grupy sulfhydrylowe. Do takich substancji należał m.in. związek o roboczym oznaczeniu WR-2721 (amifostyna), testowany w okresie zimnej wojny jako potencjalny radioprotektor na wypadek konfliktu nuklearnego. W latach 80. XX w. amifostyna zostaje poddana badaniom klinicznym I i II fazy w aspekcie możliwości zapewnienia ochrony przed chemioterapią i radioterapią. Amifostyna w organizmie jest defosforylizowana do aktywnego metabolitu WR-1065, na drodze nieenzymatycznej hydrolizy w niskim pH lub pod wpływem alkalicznej fosfatazy, dla której optymalne pH działania wynosi 8–9. WR-1065 jest dalej metabolizowany do WR-33278. Oba metabolity wykazują działania ochronne. Najistotniejsze badanie randomizowane oceniające amifostynę zostało przeprowadzone przez grupę Brizela [30], obejmując 315 pacjentów, u których leczenie amifostyną prowadzono w trakcie kursu RT (200 mg/m² lek podawano dożylnie 30 min przed każdym napromienianiem). Amifostyna spowodowała zmniejszenie wczesnej (78 vs 51%) oraz późnej suchości popromiennej (57 vs 34%), zarówno u chorych leczonych napromienianiem w sposób samodzielny, jak i pooperacyjnie. Autorzy badania stwierdzili ponadto, że leczenie amifostyną przyczyniło się do istotnej poprawy zarówno w ocenie subiektywnej, jak i obiektywnej. Natomiast pozostaje nadal nie do końca wyjaśniona kwestia ewentualnej ochrony guza nowotworowego przez amifostynę. Badanie Brizela, z uwagi na relatywnie niewielką liczbę chorych oraz fakt, że 2/3 chorych przeżyło leczenie operacyjne, nie pozwala ostatecznie na rozstrzygnięcie tej kwestii. Według Vacha i wsp. [31], zastosowanie amifostyny w jednoczasowej pooperacyjnej radiochemioterapii może również zredukować nasilenie objawów *xerostomii*. Jednak zdaniem autorów, w celu osiągnięcia pożądanego efektu należy zaaplikować dawkę przekraczającą 250 mg. Upowszechnienie leczenia amifostyną jest ograniczone przede wszystkim z powodu wysokiego kosztu terapii, a w dalszej kolejności z powodu objawów ubocznych samej terapii (spadek ciśnienia, nudność) i dość uciążliwej procedury podawania leku (droga dożylna). Pewne nadzieje na przełamanie tej ostatniej niedogodności niosą wyniki badań II fazy, z których wynika, że droga podskórna może być tak samo efektywna, jak dożylna [32]. Potwierdzeniem wyższości tej drogi podania są wstępne wyniki badania randomizowanego GORTEC, porównującego drogę dożylną z drogą podskórną podawania leku u chorych leczonych jednocześnie radiochemiote-

rapią. Wyniki tego badania wskazują, że podskórna droga podania jest związana z mniejszym nasileniem niedociśnienia i mniej uciążliwym dla pacjentów sposobem leczenia. Należy nadmienić, że amifostyna w Polsce jest zarejestrowana jako preparat ETHYOL dla ochrony przed wczesną i późną *xerostomią* popromienną podczas RT chorych na nowotwory głowy i szyi.

Ciekawym podejściem do problemu leczenia *xerostomii* jest zastosowanie przezskórnej stymulacji (bez potrzeby nakłuwania skóry), mającej na celu zmniejszenie suchości jamy ustnej u chorych po przebytych leczeniu napromienianiem. Obecnie taka taktyka jest oceniana w badaniu klinicznym II fazy, zaproponowana przez Wonga i wsp. [33].

Ochrona przed napromienianiem Oszczędzające techniki napromienienia: 3D CRT i IMRT

Kolejną formą zapobieżenia suchości jamy ustnej i gardła jest próba ochrony gruczołów ślinowych przed zdeponowaniem wysokiej dawki w trakcie kursu radioterapii. Nawet proste techniki radioterapii w niewielkich guzach zlokalizowanych jednostronnie lub charakteryzujących się niewielkim ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych po drugiej stronie szyi, pozwalają na jednostronne napromienianie, co umożliwia ochronę przeciwległej ślinianki. Jednak taka strategia leczenia jest niemożliwa w przypadku konieczności obustronnego napromieniania układu chłonnego szyi. Wprowadzenie do praktyki nowych sposobów napromieniania, takich jak 3 D CRT i IMRT pozwoliło na ich testowanie w aspekcie ochrony ślinianek i w konsekwencji obniżenia ryzyka wystąpienia suchości popromiennej. Leczenie trójwymiarowe (3D CRT), a zwłaszcza radioterapia wiązką intensywnie modulowaną (IMRT) pozwala na większe możliwości ochrony ślinianek przyusznych oraz drobnych gruczołów ślinowych rozmieszczonych w jamie ustnej, których aktywność stanowi jeden z istotnych elementów odpowiedzialnych za odczucie suchości. Pośrednim dowodem na możliwość uzyskania zysku w wyniku oszczędzenia napromieniania małych gruczołów jest uzyskanie poprawy po stymulacji pilocarpiną bez zwiększenia wydzielenia ilości śliny z dużych gruczołów. Z tego też względu, poza oszczędzeniem napromieniania dużych gruczołów ślinowych należy zawsze dążyć do oszczędzenia napromienianiem niezagrażonej nowotworem części jamy ustnej.

Maes i wsp. [34] w oparciu o przeprowadzoną analizę efektów leczenia napromienianiem 39 pacjentów wykazali, że technika radioterapii 3D CRT pozwala na zaplanowanie leczenia w ten sposób, że jest możliwe nieprzekroczenie średniej dawki 26 Gy w śliniance przyusznej, nie uwzględniając dawki w drugiej ślinian-



ce, śliniankach podżuchwowych i małych gruczołach. W podsumowaniu autorzy wskazują, że leczenie oszczędzające pozwala na uzyskanie krótko po zakończonej RT 67% wyjściowej zdolności wydzielniczej ślinianki, w przeciwieństwie do całkowitego uszkodzenia w przypadku braku jej ochrony. W trakcie dalszej obserwacji u 75% pacjentów, u których zastosowano technikę oszczędzającą doszło do powrotu funkcji ślinianek do poziomu przed RT. Natomiast u wszystkich pozostałych pacjentów nie nastąpił powrót do stanu wyjściowego. Badanie potwierdziło wyniki uzyskane przez Eisbrucha, z tym jednak zastrzeżeniem, że nachylenie krzywej dawka-efekt było bardziej strome. Niezwykle istotnym jest także to, że nie odnotowano wzrostu ryzyka nawrotu choroby nowotworowej w układzie chłonnym szyi. Jednak leczenie oszczędzające i związane z tym planowanie radioterapii wymaga zawsze indywidualnego podejścia. Technika oszczędzająca niestety, nie ma zastosowania, gdy ryzyko zajęcia węzłów chłonnych przygardłowych przeciwległych do guza przekracza 15%, co ma miejsce np. w obustronnych przerzutach do układu chłonnego szyi.

Chao i wsp. [16] w badaniu porównującym standardową technikę 2D z napromienianiem IMRT wykazali, że *xerostomia* późnego typu o nasileniu 2. wg klasyfikacji RTOG jest znamienne zależna od techniki leczenia. W standardowej radioterapii stosowanej pooperacyjnie takie powikłanie ma miejsce u 75% chorych, a u 80% leczonych samodzielnie radioterapią. Natomiast zastosowanie techniki leczenia IMRT pozwala na zmniejszenie powikłania w tym stopniu do 17% dla radioterapii pooperacyjnej i 30% w samodzielnej radioterapii. Ponadto autorzy sugerują zwiększenie kontroli lokoregionalnej poprzez zastosowanie techniki IMRT. Według Braaksmey i wsp. [18] zastosowanie IMRT pozwala na obniżenie średniej dawki w śliniankach przysusznych do 23 Gy w stosunku do 28,9 Gy dla techniki 2D. Nie uzyskano jednak żadnej przewagi dla efektu ochronnego dla ślinianek podżuchwowych. W opracowaniu przedstawionym przez Lee i wsp. [35] u leczonych 66 chorych *xerostomię* w stopniu 2. po roku od zakończenia RT leczonych wg techniki IMRT odnotowano u 30%. Natomiast dla porównania *xerostomię* o tym samym nasileniu w badaniu przedstawionym przez Brizela w grupie chorych leczonych prewencyjnie amifostyną odnotowano w 34%, a w ramieniu kontrolnym (bez leczenia amifostyną) techniką standardową RT stwierdzono aż u 57% chorych.

Należy jednak podkreślić, że brak jest wyników badań randomizowanych III fazy, porównujących efektywność technik 3D CRT vs IMRT vs 2D w kontekście zmniejszenia suchości popromiennej oraz efektywności onkologicznej, mierzonej odsetkiem kontroli lokoregionalnej.

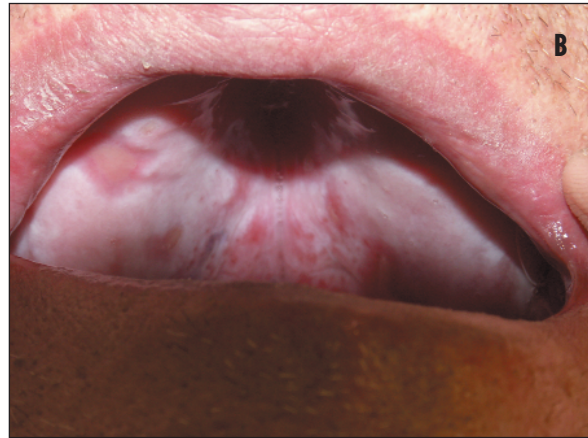
Chirurgiczne sposoby zapobiegające napromienieniu

Powyższa opcja leczenia zakłada operacyjne usunięcie z napromienianego pola ślinianek podżuchwowych. Gruczoły ślinowe są umieszczone w okolicy podbródkowej na okres radioterapii. Obecnie ta opcja leczenia jest oceniana w badaniach II fazy, a wstępne wyniki są obiecujące [36].

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła (*mucositis*)

Praktycznie w każdym przypadku napromieniania dochodzi do wystąpienia objawów zapalnych ze strony błony śluzowej znajdującej się w objętości leczonej. Ogólne nasilenie tego objawu jest uzależnione od wielu czynników, do których w pierwszej kolejności należą: okolica anatomiczna poddana radioterapii, ogólny stan błony śluzowej przed rozpoczęciem RT, stan ogólny chorego, sposób prowadzonej RT (wielkość pól, intensywność podawanej dawki), leczenie cytostatykami, leczenie wspomagające. Zapalenie błony śluzowej o znacznym nasileniu jest najczęściej wynikiem prowadzenia intensywnego leczenia napromienianiem. Generalnie jest akceptowalny pogląd, że podstawową przyczyną wystąpienia odczynu jest uszkodzenie komórek, a w konsekwencji śmierć w obrębie warstwy podstawnej błony śluzowej, która jest odpowiedzialna za regenerację. W warunkach fizjologicznych dynamiczna równowaga, jaka istnieje pomiędzy uszkodzeniem a naprawą, może ulec zachwianiu, a to prowadzi do powstania ostrego odczynu popromiennego. W pierwszym okresie (wczesna faza zapalna) po zadziałaniu czynnika uszkadzającego błonę śluzową dochodzi do uwolnienia cytokin zapalnych z nabłonka oraz tkanki łącznej. Podstawową rolę w tym procesie odgrywają prostoglandyny, interleukina 1B (IL-1) oraz czynnik martwicy guza (*Tumor necrosis factor- α*). Cytokiny te m.in. prowadzą do inicjacji procesu zapalnego, objawiającego się poszerzeniem podśluzowych naczyń krwionośnych – nastrzyknięcie naczyń [37], co klinicznie uwidacznia się jako zaczerwienienie. Skumulowana dawka promieniowania i/lub cytostatyku prowadzi do nasilenia efektu uszkadzającego, co przejawia się typowym rozwiniętym odczynem wczesnym z objawami, takimi jak rumień, ból, obrzęk oraz wrażenie pieczenia w jamie ustnej i gardle. Dochodzi także do wystąpienia nadwrażliwości na pikantne i gorące pokarmy oraz płyny. Intensywność fazy nabłonkowej zależy w głównej mierze od zdolności regeneracyjnej (zdolność do proliferacji komórek warstwy podstawnej) oraz intensywności działania czynnika uszkadzającego. W przypadku dalszej intensyfikacji leczenia onkologicznego następuje załamanie bariery nabłonkowej, co prowadzi do owrzodzeń stanowiących jednocześnie wrota infekcji. W przypadku





Ryc. 4. Ostry odczyn popromienny w trakcie radioterapii. A – odczyn ze strony skóry (stopień 3.), B – odczyn ze strony błony śluzowej (stopień 2./3.)

ogólnego spadku odporności chorego (neutropenia), zaniedbań higienicznych w jamie ustnej i gardle, ryzyko infekcji jest szczególnie wysokie. Dużą rolę w nasileniu objawów *mucosistis* odgrywa także suchość jamy ustnej i gardła (zmniejszenie czynników przeciwzapalnych, immunoglobulin, zmniejszenie zasadowości śliny oraz nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF), pobudzającego do proliferacji komórki warstwy podstawnej). Utrata nabłonka na pewnej powierzchni błony śluzowej wraz z wysiękiem włóknikowym prowadzi do wytworzenia tzw. pseudobłon (ang. *pseudomembranes*). W zależności od nasilenia odczynu ich układ może przyjąć charakter niewielkich zmian (ang. *patchy mucosistis*) lub też dużych powierzchni, zajmując znaczną część napromienianego obszaru (ang. *confluent mucosistis*). Zmiany w błonie śluzowej są widoczne zwykle na podniebieniu miękkim, policzkach, ustach, dnie jamy ustnej i brzusznej powierzchni języka, natomiast wyjątkowo spotykane są na grzbietowej powierzchni języka, podniebieniu twardym i dziąsłach.

Ostatnia faza odczynu obejmuje gojenie, którego czas zależy w głównej mierze od potencjału proliferacyjnego warstwy podstawnej błony śluzowej oraz warunków umożliwiających ten proces.

Należy podkreślić, że intensywność uszkodzenia błony śluzowej zależy od lokalizacji, powszechnie znany jest fakt większej wrażliwości błony śluzowej okolicy jamy ustnej aniżeli krtani.

Uszkodzenie popromienne błony śluzowej jest jednym z podstawowych czynników ograniczających zastosowanie intensywnych sposobów leczenia, takich jak hiperfrakcjonowanie (HF), przyspieszone frakcjonowanie (AF), jednoczesne stosowanie RT i chemioterapii. W niedawno opublikowanym podsumowaniu wyników badania klinicznego RTOG 9003 uwidoczniło, że zastosowanie hiperfrakcjonowania czy przyspieszonej radioterapii typu *concomitant boost* powoduje nasilenie

ostrzych odczynów ze strony błony śluzowej w stopniu 3. i 4. do ponad 40%, podczas gdy dla chorych leczonych w sposób konwencjonalny ten odsetek wynosi 25%. Natomiast jednoczesna radiochemioterapia zwiększa udział odczynów 3. i 4. stopnia do poziomu ok. 70%. Przykładowe obrazy ostrego odczynu ze strony skóry i błony śluzowej jamy ustnej przedstawia ryc. 4.

W fizjologicznym stanie błona śluzowa podlega ciągłemu procesowi odnowy w odpowiedzi na proces obumierania i złuszczenia się zewnętrznej warstwy komórek dojrzałych. Prowadzi to do stanu dynamicznej równowagi, w której utrata komórek (złuszczenie, uszkodzenie) jest równoważona proliferacją komórek zarodkowych. W warunkach leczenia RT uszkodzające działanie napromieniania koncentruje się przede wszystkim na warstwie proliferującej (ang. *stem cell*). Istotą popromiennego odczynu ze strony błony śluzowej jest dojście do stanu, kiedy odnowa komórkowa w warstwie podstawnej jest niewydolna, co doprowadza do pojawienia się objawów klinicznych odczynu w postaci ubytku błony śluzowej. Dochodzi do ujawnienia się typowej reakcji zapalnej, której towarzyszą obrzęk, ból, nacieczenie naczyń krwionośnych. Ubytek w błonie śluzowej (nadżerka) stanowi wrota infekcji, co zwykle przy spadku ogólnej odporności prowadzi do jej nadkażenia bakteryjnego i/lub grzybiczego.

Leczenie

Przed rozpoczęciem leczenia napromienianiem bardzo ważnym jest zdiagnozowanie wszelkich stanów patologicznych w obrębie błony śluzowej, takich jak próchnica zębów, źle dopasowane protezy, liszaj płaski (*lichen planus*), leukoplakia, zapalenia przyzębia. Ma to znaczenie zarówno z punktu wykrycia ewentualnych stanów chorobowych, mogących imitować właściwy stan zapalny błony śluzowej, jak i może wcześniej ukierunkować na leczenie tych stanów przed rozpoczęciem RT. W trakcie kursu RT zaleca się regularne szczotkowanie



zębów miękką szczoteczką w celu uniknięcia dodatkowych mikrourazów błony śluzowej, spożywanie napojów bezcukrowych, unikanie spożywania pokarmów zawierających cukry proste, unikanie noszenia protezy poza czasem spożywania pokarmów. Należy także unikać spożywania drażniących pokarmów: gorących, pikantnych, alkoholu, palenia tytoniu, napojów zawierających drażniące soki owocowe.

Leczenie przeciwgrzybicze. Pomimo tego, że infekcja grzybicza nie stanowi bezpośredniej przyczyny zapalenia błony śluzowej, to jej obecność w pewnym etapie, co jest częstsze zwłaszcza u pacjentów z osłabioną odpornością, wpływa na nasilenie odczynu. Dominującym nadkażeniem jest kandydoza (*candidasis albicans*) jamy ustnej i gardła. Cechą charakterystyczną tego zakażenia jest pokrycie kącików ust, podniebienia miękkiego, dna jamy ustnej i języka białawym lub czerwonym nalotem. Często stosowana profilaktyka, polegająca na miejscowym stosowaniu nystatyny nie zmniejsza ryzyka infekcji, co zostało potwierdzone w badaniach klinicznych. Natomiast skuteczniejszym postępowaniem, zarówno z punktu widzenia profilaktyki, jak i leczenia przyczynowego, wydaje się być stosowanie miejscowe, jak i systemowe fluconazolu. W badaniach randomizowanych przeprowadzonych m.in. przez Yeo i wsp. oraz Samonisa i wsp. zastosowanie takiego leczenia przynosi efekt w postaci skrócenia czasu i nasilenia dolegliwości spowodowanych infekcją grzybiczą. Leczenie przeciwbakteryjne ma uzasadnienie w przypadku nadkażenia, jednak zalecanie powyższego postępowania jedynie profilaktycznie wydaje się być nieuzasadnione. Wprowadzenie do leczenia cytotatyków spowodowało, że u części chorych może dojść do znacznego upośledzenia odporności, co z kolei może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia infekcji wirusowej. Najczęściej spotykanymi wirusami powodującymi takie nadkażenie są *herpes simplex virus* typu I (HSV) i *varicella zoster virus* (VZV). Infekcje wirusowe charakteryzują się zmianami wrzodziejąco-martwiczymi lub w przypadku opryszczki zgrupowaniem małych pęcherzyków dających objawy pieczenia.

Leczenie miejscowo znieczulające i przeciwzapalne. Amifostyna jest jednym z leków testowanych w zmniejszeniu objawów zapalnych w błonie śluzowej. Jednak wyniki dotychczasowych badań klinicznych nie wskazują na efektywność takiego leczenia. W badaniach klinicznych nadal pozostają czynniki wzrostu, takie jak czynnik transformujący beta, czynnik wzrostu keratynocytów (KGF), czynnik stymulujący wzrost makrofagów (GM-CSF). Ten ostatni został *przetestowany* w przeprowadzonym badaniu randomizowanym, jednak nie potwierdzono jego skuteczności.

Leczenie przeciwwzapalne. Jednym z najpopularniejszych leków z tej grupy pozostaje benzydamina,

która w przeprowadzonym badaniu randomizowanym, niestety, nie wykazała istotnej aktywności w zmniejszeniu nasilenia objawów w intensywnie prowadzonej RT. Jednak dla mniej nasilonych odczynów wydaje się być lekiem przydatnym.

Uszkodzenie popromienne rdzenia kręgowego

Uszkodzenie popromienne tego narządu powoduje niezwykle ciężkie powikłania, jakimi są niedowłady i/lub paraliż. Manifestacja kliniczna zależy przede wszystkim od umiejscowienia uszkodzenia, a wynika to z tego, że rdzeń kręgowy jest narządem o liniowej budowie podjednostek funkcjonalnych. Popromienne uszkodzenie rdzenia kręgowego dzieli się na wczesne, tzw. *przejściowe* (ang. *transient*) oraz pojawiające się z opóźnieniem czasowym (martwica popromienna). Uszkodzenie przejściowe pojawia się wkrótce po zakończonej RT, zwykle od 1 do 6 mies. [38]. Klinicznie charakteryzuje się parastezjami (uczucie *mrowienia*, *dreptwienia* w kończynach i kręgosłupie) ulegającymi nasileniu podczas zginania szyi ku przodowi (objaw Lhermitte'a). Objaw Lhermitte'a ulega zwykle samistnemu ustąpieniu w ciągu kilku miesięcy i nie wymaga dodatkowego leczenia. Przyjmuje się, że istotą tego typu uszkodzenia jest przejściowa demielinizacja włókien neuronów czuciowych, których napięcie w czasie zginania głowy pobudza je do znacznej aktywności, co jest przyczyną odczuwania przez pacjenta wspomnianych charakterystycznych mrowień [39]. Martwica popromienna jest wynikiem uszkodzenia istoty białej rdzenia kręgowego i/lub drobnych naczyń krwionośnych (mechanizm dwuogniskowy). Dawka tolerancji dla śródbłonki naczyń krwionośnych jest niższa, aniżeli dla komórek gleju. Z drugiej jednak strony, kliniczne objawy uszkodzenia komórek gleju pojawiają się znacznie wcześniej, bo średnio po 14 mies., w odróżnieniu od objawów wywołanych uszkodzeniem komórek endotelialnych, średnio po 29 mies. Taki patomechanizm powoduje swoistą dwufazowość obrazu klinicznego popromiennej martwicy rdzenia kręgowego. Uważa się, że dla rdzenia kręgowego nie istnieje zależność pomiędzy nasileniem uszkodzenia, a objętością rdzenia kręgowego objętą napromienianiem. Jednak to ogólne stwierdzenie może mieć pewne luki, a mianowicie van der Kogel oraz Hopowell wskazują, że dla istoty białej napromienianej na krótkim odcinku, tj. do 1 cm, taka zależność prawdopodobnie istnieje. Wynika to z możliwości migracji komórek z sąsiednich odcinków rdzenia, które nie uległy uszkodzeniu. Niestety, uszkodzenie drobnych naczyń krwionośnych, będące także przyczyną niewydolności rdzenia kręgowego nie wykazuje już zależności od napromienianej objętości. Ponadto nie ma podstaw do przyjęcia twierdze-



nia, że istnieją różnice w promieniowrażliwości dla poszczególnych odcinków rdzenia kręgowego [41]. Natomiast do podstawowych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia martwicy popromiennej rdzenia kręgowego zalicza się wysokie dawki frakcyjne (dziennie) i całkowite.

Martwica popromienna jest obecnie spotykana wyjątkowo, jakkolwiek ryzyko jej wystąpienia nie wynosi 0%. U niektórych chorych może istnieć osobniczo zależna nadwrażliwość na uszkodzenie popromienne, co powoduje, że przy powszechnie akceptowanej dawce tolerancji istnieje nadal pewne ryzyko wystąpienia tego powikłania. Dawka całkowita, mogąca powodować wystąpienie martwicy popromiennej rdzenia kręgowego u ok. 0,5% chorych wynosi 50 Gy podanej w dawce dziennej od 1,8 do 2,0 Gy (TD5/5=50 Gy), co jest powszechnie akceptowaną dawką (dawka tolerancji), jaką może otrzymać rdzeń kręgowy w procesie RT. Przekroczenie tej dawki prowadzi do znacznego wzrostu ryzyka martwicy. Jeremic i wsp. odnotowali popromienne uszkodzenie rdzenia kręgowego u 6% (spośród 72 chorych), którzy otrzymali dawkę na rdzeń kręgowy przekraczającą 55 Gy. Należy jednak podkreślić, że spośród tej grupy aż 26 chorym zaaplikowano dawki przekraczające 60 Gy. Baumann wskazuje, że ryzyko uszkodzenia rdzenia kręgowego może sięgnąć już 5% w przypadku zastosowania dawki w przedziale od 55 do 60 Gy, a po jego przekroczeniu liczba powikłań ulega gwałtownemu wzrostowi. Według Marcusa i wsp. [42] dawka 60 Gy jest związana z ryzykiem martwicy popromiennej rdzenia, zamykającym się w przedziale od 1 do 5%. Z kolei, wg Schulthesis i wsp. [41] ryzyko wzrasta do ok. 50%, gdy dawka całkowita zdeponowana na rdzeń kręgowy zawiera się w przedziale od 68 do 73 Gy. Z drugiej jednak strony, jakość, a co za tym idzie – wiarygodność dostępnych danych klinicznych w przytoczonych analizach jest relatywnie niska, co wynika m.in. z małej ogólnie liczby chorych, u których takie powikłanie jest odnotowywane, w dalszej kolejności możliwych, a nieodnotowanych błędach w technice napromieniania, czy niejednokrotnie krótkiego czasu przeżycia analizowanych chorych. Obecnie coraz więcej badaczy jest przekonanych, że dawka tolerancji dla martwicy rdzenia kręgowego jest prawdopodobnie większa, co najprawdopodobniej jest związane ze zdolnością niewielkiej naprawy uszkodzeń popromiennych. Wskazuje na to szereg obserwacji klinicznych, jednak zmiana obecnie akceptowanej i jednocześnie obowiązującej dawki tolerancji wydaje się być bardzo ryzykowna. Między innymi McCunniff i Liang obserwując 144 chorych, którzy przebyli leczenie napromienianiem z powodu raka głowy i szyi stwierdzili tylko u 1 chorego popromienną martwicę rdzenia kręgowego spośród 53, u których przekroczone dawkę całkowitą 56 Gy podaną na rdzeń kręgowy.

W praktyce zawsze stwarza problem postawienie rozpoznania zmian popromiennych w rdzeniu kręgowym. Najczęściej jest ono dokonywane na podstawie

nałożenia się typowych objawów klinicznych porażenia układu neurologicznego, badania rezonansu magnetycznego (obrzęk, atrofia) oraz uprzednio przebytej RT w zainteresowanym odcinku rdzenia kręgowego. W diagnostyce różnicowej należy zawsze uwzględnić zmiany chorobowe naczyń, podłoże zapalne, schorzenia metaboliczne, chorobę nowotworową. Z tego też względu dopiero pełna diagnostyka patomorfologiczna może potwierdzić, względnie wykluczyć jako przyczynę powikłania zmiany popromienne.

Niestety, jak dotychczas nie posiadamy żadnej skutecznej formy terapii tego typu powikłania. Próby stosowania steroidoterapii, czy hiperbarii generalnie nie pozwalają na wyleczenie, aczkolwiek możliwe jest znaczne opóźnienie rozwoju pełnego powikłania. Z tego też względu jedynie odpowiednie planowanie leczenia napromienianiem (profilaktyka) może ograniczyć ryzyko wystąpienia tego powikłania. Należy także zwrócić uwagę, że pewne czynniki związane z charakterem prowadzonej terapii (cytostatyki – cisplatyna, taksany), schorzenia układowe (cukrzyca, miażdżycy naczyń, nadciśnienie) mogą w znaczący sposób nasilać intensywność objawów popromiennych.

Popromienne ryzyko indukcji nowotworu

U podstaw RT leży oddziaływanie promieniowania jonizującego z materią, co sprawia, że jest jedną z nielicznych metod leczenia nowotworów złośliwych, która może paradoksalnie prowadzić do jego indukcji. W związku z tym, zarówno onkolog i laryngolog, ale przede wszystkim leczony pacjent, zadają sobie pytanie, jak duże jest to ryzyko po przebytych leczeniu napromienianiem. Leczenie napromienianiem jedną dawką frakcyjną (dzienną) stosowaną w praktyce klinicznej wywołuje w komórce ok. 10^5 jonizacji. Tylko niewielka liczba z nich prowadzi do śmierci komórki. Uszkodzenia o pośrednim nasileniu wywołują нефизjologiczne zmiany w genomie, czyli mutacje, które są przekazywane komórkom potomnym, a w wyniku ich kumulacji może dojść do powstania komórki nowotworowej.

W trakcie klasycznej radioterapii stosującej dawkę promieniowania 2,0 Gy w napromienianej objętości, dominującym efektem jest śmierć komórki, co uniemożliwia rozwój kancerogenezy. Z tego też względu przedmiotem największego zainteresowania badaczy są te objętości tkanek zdrowych, które otrzymują relatywnie mniejsze dawki, czyli będące na skraju oraz w odległości od kilku do kilkudziesięciu cm od brzegu napromienianego pola. Również wprowadzanie do praktyki klinicznej najnowocześniejszych technik radioterapii, jakimi są radioterapia konformalna trójwymiarowa (3D CRT) oraz radioterapia wiązką intensywnie modulowaną (IMRT) powoduje, że zdeponowane dawki 2 Gy w obrębie guza są wynikiem zsumowania się kilku mniej-



szych, pochodzących z różnych wiązek terapeutycznych. Niestety, z punktu widzenia procesu kancerogenezy, to właśnie niskie dawki stanowią największe zagrożenie dla pacjenta. Ocena efektu kancerogennego opiera się przede wszystkim na analizie epidemiologicznej porównującej liczbę i rodzaj zachorowań na nowotwory złośliwe w grupie leczonej radioterapią do zachorowań w grupie kontrolnej, którą najczęściej stanowią chorzy po leczeniu operacyjnym. Badania epidemiologiczne, oceniające rolę radioterapii jako czynnika indukującego wtórne nowotwory napotykać na szereg trudności metodologicznych. Fundamentalną z nich jest niemożność odróżnienia nowotworu indukowanego od powstałego spontanicznie, przez co musimy odnosić się do analizy porównawczej populacji nieleczonej napromienianiem. Dużym problemem jest krótki czas przeżycia chorych, wynikający ze złych wyników leczenia onkologicznego oraz zgony spowodowanych przyczynami pozaonkologicznymi. Obiektywną ocenę utrudnia również nieznaną podłoża genetycznego, usposabiającego do wystąpienia procesu nowotworzenia.

Chorzy z nowotworami głowy i szyi reprezentują specyficzny styl życia, charakteryzujący się dużym narażeniem na oddziaływanie czynników kancerogennych (palenie tytoniu, spożycie alkoholu, dieta, zanieczyszczenie powietrza), co nie zawsze jest lub może być uwzględnione w analizie. Istotnym problemem jest również uzyskanie wiarygodnych danych o losach leczonych pacjentów. Znane niedoszacowanie wyników terapii często jest związane z migracją pacjentów po zakończonym leczeniu, niezgłaszaniem się na badania kontrolne, bądź to z własnej winy lub też z powodu długiego czasu, jaki upłynął od zakończenia terapii, np. 10 lat. W przypadku badań epidemiologicznych jest to szczególnie istotne z tego względu, że czas obserwacji musi być odpowiednio długi, daleko przekraczający typowy okres *follow-up* dla choroby nowotworowej.

Należy ponadto podkreślić, że promieniowanie jonizujące jest tylko jednym z kancerogenów. O wiele ważniejszymi wydają się być produkty naszego metabolizmu (czynnik genetyczny), czynniki zawarte w pożywieniu (sposób odżywiania, dieta), środowisku zewnętrznym (tytoń, promieniowanie słoneczne). W tym też upatruje się dużą trudność w stworzeniu jednego modelu matematycznego, oddającego złożoność wieloczynnikowej natury, uwzględniającej wszystkie składowe prowadzące do powstania procesu nowotworowego.

Badania nad kancerogennym oddziaływaniem promieniowania jonizującego na znaczącą skalę rozpoczęły się w roku 1950, kiedy obserwacje objęły populację 120 tys. osób: 93 tys., która przeżyła wybuch bomby atomowej (jednorazowa zaaplikowana dawka w przedziale od 20 cGy do 250 cGy) oraz grupę kontrolną, obejmującą 27 tys. osób [43, 44]. Główne wnioski wynikające z tych obserwacji były następujące:

- ▀ wzrost zachorowań na białaczkę osiąga szczyt po upływie ok. 5 lat od wybuchu z następowym spadkiem ryzyka zachorowania,
- ▀ ryzyko zachorowania na nowotwory wtórne wzrasta ze wzrostem zaaplikowanej dawki,
- ▀ guzy lite pojawiają się późno i charakteryzują się stałym wzrostem ryzyka zachorowania w czasie obserwacji,
- ▀ młody oraz podeszły wiek należą do niezależnych czynników ryzyka zachorowania.

Podkreślić należy, że w trakcie obserwacji nie odnotowano praktycznie wzrostu zachorowania na mięsaki, które są charakterystycznym nowotworem indukowanym po radioterapii. Drugim istotnym faktem jest to, że ryzyko wywołania nowotworu w przeliczeniu na dawkę 1 Gy wynosi aż 8%. Oznacza to, że w grupie 100 pacjentów poddanych napromienieniu taką dawką aż u 8 z nich rozwinie się nowotwór. Należy jednak dodać, że obserwacje poczynione na osobach poddanych ekspozycji po wybuchu atomowym są obciążone znacznym ryzykiem błędu, związanego chociażby z niedokładną dozymetrią.

Drugim, bardzo istotnym źródłem informacji o promieniowaniu jonizującym jako czynnika indukującym proces kancerogenezy są obserwacje pacjentów poddanych procedurom medycznym, w tym m.in. radioterapii. Badania przeprowadzone w latach 80. XX w. wskazują na to, że [45]:

- ▀ nawet bardzo małe dawki promieniowania jonizującego mogą powodować wystąpienie choroby nowotworowej,
- ▀ narażenie w młodym wieku (np. 10 lat) jest szczególnie niebezpieczne,
- ▀ leczenie skojarzone z chemioterapią zwiększa istotnie narażenie.

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy jest liniowo zależne od dawki ok. 2,5 Sv, w związku z czym przyjęto jak dotychczas obowiązującą teorię bezprogowej i liniowej zależności (ang. *the linear non-threshold dose model*) pomiędzy dawką promieniowania jonizującego a efektem kancerogennym, prowadzącym do powstania komórki nowotworowej. Wynika z niego, że nie ma dawki promieniowania, poniżej której nie jest ono szkodliwe, a efekt ten jest tym większy, im większa dawka została zaaplikowana. Należy jednak zaznaczyć, że ryzyko indukcji nowotworu dla dawki poniżej 0,2 Gy przyjęto ekstrapolując efekt z przedziału wyższych dawek.

Pewne światło na ten problem może rzucać obserwacja ponad 20 tys. chorych po przebyciu leczenia napromienianiem raka krtani, dokonana przez Gao i wsp. [46], którzy stwierdzili, że względne ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego w obrębie głowy i szyi w grupie leczonej napromienianiem w stosunku do grupy kontrolnej (leczonej operacyjnie) wy-



nosi 1,26 (0,99–1,60). Natomiast dla pacjentów, którzy przeżyli ponad 5 lat od zakończonej radioterapii ryzyko to wynosi już 1,68 (1,16–2,43). Również w grupie leczonej radioterapią odnotowano wzrost zachorowań na raka przełyku (RR=1,43 [0,93–2,19]) i płuc (RR=1,16 [0,97–1,37]). Natomiast nie stwierdzono wpływu przebytej radioterapii na ujawnienie się większej liczby nowotworów tarczycy. Wynika to zapewne z tego, że średni wiek analizowanych chorych wynosił 62 lata, a największe ryzyko indukowania raka tarczycy przez promieniowanie jonizujące dotyczy populacji osób młodych. Należy ponadto podkreślić, że gruczoł tarczowy znajdował się w obszarze wysokiej dawki, co powodowało mniejsze narażenie na przetrwanie zmian popromiennych w komórce. Niestety, w opracowaniu tym jest brak informacji na temat takich czynników ryzyka, jak leczenie cytostatykami, czy palenie tytoniu. Ponadto nie uwzględniono takich zmiennych, jak wysokość zaaplikowanej dawki, objętość napromienianych tkanek zdrowych.

Dorr i wsp. [47], na podstawie długoletniej obserwacji 31 tys. chorych leczonych napromienianiem, stwierdzili, że aż 30% nowotworów wtórnych powstało w odległości większej niż 20 cm od brzoju napromienianego pola, a 45% w odległości większej niż 10 cm. Z drugiej strony w napromienianym polu, czyli w obszarze wysokiej dawki powstało jedynie 8% nowotworów wtórnych. Co ciekawe, średni czas ujawnienia nowotworu nie zależał od dawki i wynosił ok. 18 lat.

Powstanie nowotworu złośliwego jest wieloetapowym procesem, w trakcie którego dochodzi do kumulacji mutacji, co w końcowym etapie prowadzi do powstania komórki nowotworowej. Problem kancerogenezy po RT stwarza przed badaczami niezwykle trudne zadanie wiarygodnego oszacowania ryzyka zagrożenia wynikającego ze stosowania radioterapii.

W podsumowaniu można założyć, że ryzyko indukcji wtórnego nowotworu jest małe, aczkolwiek nie może być pomijane w procesie terapeutycznym, zwłaszcza u chorych o dobrym rokowaniu.

Piśmiennictwo

- Bentzen MS. Towards evidence based radiation oncology: improving the design, analysis, and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 46: 5-18.
- Poulsen MG, Denham WJ, Peters JL, et al. A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Study Group. *Radiother Oncol* 2001; 60: 113-122.
- Maciejewski B, Skladowski K, Pilecki B, et al. Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head neck cancer: Preliminary report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 1996; 40: 137-145.
- Fu KK, Pajak T, Trotti A, et al. A RTOG phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 7-16.
- Horiot JC, Le Fur R, Nguyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231-241.
- Dische S, Saunders M, Barrett A, et al. A randomized multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 123-136.
- Rubin P, Constine S, Fajardo L, et al. Overview Late Effects of Normal Tissues (LENT) Scoring System. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1041-1042.
- Dische S, Warburton M, Jones D, et al. The recording of morbidity related to radiotherapy. *Radiother Oncol* 1989; 16: 103-108.
- Petruson KM, Silander EM, Hammarlid EB. Effect of psychological intervention on quality of life in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2003; 25: 576-584.
- Trotti A, Bentzen SM. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 19-22.
- Linard C, Ropenga A, Vozemin-Brotans MC, et al. Abdominal irradiation increases inflammatory cytokine expression and activates NF-kappaB in rat ileal muscularis layer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: 556-565.
- Wheldon TE, Michalowski AS, Kirk J. The effect of irradiation on function in self-renewing normal tissue with differing proliferative organisation. *Br J Radiol* 1982; 55: 759-766.
- Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 30: 1144-1164.
- Christensen CM. Role of saliva in human taste perception. *Clinical Measurement of Taste and Smell*, New York, NY, MacMillan, 1986; 5-146.
- Leslie MD, Dische S. The early changes in salivary gland function during and after radiotherapy given for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1994; 30: 26-32.
- Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 577-587.
- Chao KS, Majhail N, Huang C, Simpson RJ, Perez CA, Haughey B, Spector G. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001; 61: 275-280.
- Braaksma MM, Wijers OB, van Sornsens de Koste JR, et al. Optimisation of conformal radiation therapy by intensity modulation. Cancer of the larynx and salivary gland function. *Radiother Oncol* 2003; 66: 291-302.
- Van Acker F, Flamen P, Lambin P, et al. The utility of SPECT in determining the relationship between radiation dose and salivary gland dysfunction after radiotherapy. *Nucl Med Commun* 2001; 22 (2): 225-231.
- Navazesh M. Methods of collecting saliva. *Ann NY Acad Sci* 1993; 694: 72-77.
- Harrison LB, Zelefsky MJ, Pfizer DG. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for cancer of the base of tongue. *Head Neck* 1997; 19: 169-175.
- Levine MJ, Aguirre A, Hatton HN, et al. Artificial saliva. *J Dent Res* 1987; 13: 226-234.
- Olsson H, Axell T. Objective and subjective efficacy of saliva substitutes containing mucin and carboxymethyl cellulose. *Scand J Dent Res* 1999; 99: 316-319.
- <http://www.clinicaltrials.gov/>.
- Jellema PA, Langendijk H, Bergenhengouwen I. The efficacy of Xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2001; 59: 157-160.
- Leveque FG, Montgomery M, Potter D. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment radiation induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1124-1131.



27. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 390-395.
28. Fisher J, Scott C, Scarantino CW, et al. Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer-RTOG 97-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 832-836.
29. Patt HM, Tyree EB, Straube RI, Smith DE. Cysteine protection against X-irradiation. *Science* 1949; 110: 213-214.
30. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3339-3345.
31. Vacha P, Fehlaue F, Mahlmann B, Marx M, Hinke A, Sommer K, Richter E, Feyerabend T. Randomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy +/- amifostine in head and neck cancer. Is there evidence for radioprotection? *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 385-389.
32. Ann PR, Curran WJ. A phase II trial of subcutaneous amifostine and radiation therapy in patients with head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; suppl 1, 12: 18-19.
33. Wong RK, Jones GW, Sagar SM, Babjak AF, Whelan T. A phase I-II study in the use of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation treatment of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 472-480.
34. Maes A, Weltens C, Flamen P, et al. Preservation of parotid function with uncomplicated conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002; 63: 203-211.
35. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity modulated radiation therapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 12-22.
36. Jha N, Seikaly H, Harris J, et al. Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space. *Radiother Oncol* 2003; 66: 283-289.
37. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
38. Thornton AF, Zimberg SH, Greenberg HS, et al. Protracted Lhermitte's sign following head and neck irradiation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 1300-1303.
39. Delattre JY, Rosenblum MK, Thaler HT, et al. A model of radiation myelopathy in the rat. Pathology, regional capillary permeability changes and treatment with dexamethasone. *Brain* 1988; 111: 1319-1336.
40. McCuniff AJ, Liang MJ. Radiation tolerance of the cervical spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 675-678.
41. Schultheiss TE, Stephens LC, Jiang GL, et al. Radiation myelopathy in primates treated with conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 935-940.
42. Marcus RB, Million RR. The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (1): 3-8.
43. Kato H. Radiation-induced cancer and its modifying factor among A-bomb survivors. *Princess Takamatsu Symp* 1987; 18: 117-124.
44. Shimizu Y, Mabuchi K, Preston DL, Shigematsu I. Mortality study of atomic-bomb survivors: implications for assessment of radiation accidents. *World Health Stat Q* 1996; 49: 35-39.
45. Boice JD. Carcinogenesis – a synopsis of human experience with external exposure in medicine. *Health Phys* 1988; 55: 621-630.
46. Gao X, Fisher SG, Mohideen N, Emami B. Second primary cancers in patients with laryngeal cancer: a population-base study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 427-435.
47. Dorr W, Herrmann T. Second primary tumors after radiotherapy for malignancies. Treatment-related parameters. *Strahlenther Onkol* 2002; 62: 357-362.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Piotr Milecki**
 Zakład Radioterapii
 Wielkopolskie Centrum Onkologii
 ul. Garbary 15
 61-866 Poznań
 e-mail: piotr.milecki@wco.pl

