

Radioterapia jest jedną z kilku metod stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych zlokalizowanych w obszarze głowy i szyi. Jej skuteczność jest porównywalna z uzyskaną w ramach leczenia operacyjnego, a ponadto pozwala ona na zaoszczędzenie narządu i uniknięcie trwałego okaleczenia. Działanie promieniowania jonizującego nie ogranicza się jednak tylko do samego guza, ale wpływa na otaczające struktury anatomiczne. Zastosowanie radioterapii w chorobie nowotworowej powoduje zatem nieuchronne narażenie tkanek zdrowych, wywołując różne objawy kliniczne w postaci odczynów popromiennych. W pracy przedstawiono powikłania oczne, jakie mogą pojawić się w wyniku leczenia nowotworów regionu głowy i szyi promieniami jonizującymi. Należą do nich: zaćma popromienna, retinopatia popromienna, neuropatia popromienna i zespół suchego oka. Stosując się do podstawowych zasad planowania w radioterapii, można uniknąć lub ograniczyć powstanie uszkodzeń po leczeniu energią promienistą. Leczenie powikłań popromiennych jest trudne i często nie daje oczekiwanych efektów. Czasami wskazana jest tylko obserwacja, ale w niektórych przypadkach konieczna jest interwencja chirurgiczna w celu przywrócenia ostrości wzroku.

Słowa kluczowe: radioterapia, zaćma popromienna, retinopatia, zespół suchego oka, neuropatia popromienna.

Powikłania oczne po radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi – przegląd piśmiennictwa

Ocular complications after external-beam irradiation – a literature overview

Ewa Ziótkowska¹, Małgorzata Zarzycka¹, Aleksandra Meller², Tomasz Wiśniewski¹

¹Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

²Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Ostatnio zwiększyła się zachorowalność na nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi, a radioterapia odgrywa zasadniczą rolę w wielodyscyplinarnym leczeniu tych schorzeń. Skuteczność lecznicza promieniowania jonizującego jest porównywalna ze skutecznością zabiegu chirurgicznego, a ponadto pozwala na zaoszczędzenie narządu i uniknięcie trwałego kalectwa. Radioterapia, oprócz działania leczniczego na obszar samego guza, wywiera niekorzystny wpływ na struktury anatomiczne znajdujące się w obrębie pola napromienianego, szczególnie w sąsiedztwie guza. Działanie promieniowania jonizującego powoduje zatem nieuchronne narażenie tkanek zdrowych, wywołując różne objawy kliniczne w postaci odczynów popromiennych. Objawy te są spowodowane śmiercią komórek lub procesami gojenia zaczynającymi się w obrębie napromienianych tkanek, a skutki napromieniania mogą utrzymywać się kilka tygodni, miesięcy lub nawet lat po leczeniu.

Radioterapię stosuje się w napromienianiu nowotworów nosogardła, jamy nosowej, zatok obocznych nosa, guzów gałki ocznej i ośrodkowego układu nerwowego [1]. Wszystkie te okolice narażone są na powikłania popromienne ze strony narządu wzroku. Mogą one dotyczyć rogówki, soczewki, siatkówki, nerwów wzrokowych i gruczołów łzowych, które są narządami krytycznymi – określono dla nich maksymalne dawki promieniowania, które wynoszą odpowiednio: dla soczewki 10 Gy, dla siatkówki 45 Gy, dla nerwów wzrokowych 54 Gy, dla gruczołu łzowego 30–40 Gy [2]. Szczególna wrażliwość struktur gałki ocznej na promieniowanie znacznie wpływa na sposób planowania leczenia i zaplanowaną dawkę.

Jednym z powikłań po leczeniu promieniami jonizującymi może być retinopatia. Jest to proces chorobowy dotyczący zmian w naczyniach siatkówki oka. Objawia się ona mikrotętniakami widocznymi w angiografii fluoresceinowej, obrzękiem plamki żółtej, wysiękami twardymi i płomykowatymi krwotokami, rozległymi teleangiektazjami, a także niedokrwinną martwicą siatkówki, charakteryzującą się licznymi zatorami tętniczek i powstaniem wysięków typu „kłębków waty”. Retinopatia popromienna może powstać po leczeniu guzów wewnątrzgałkowych brachyterapią lub teleradioterapią. Czas, w którym może wystąpić retinopatia popromienna, jest bardzo różny i trudny do przewidzenia, najczęściej trwa od 6 mies. do 3 lat od zakończenia radioterapii [3]. Czynniki ryzyka, które mogą powodować retinopatię, są: dawka frakcyjna większa niż 2 Gy, wiek, cukrzyca, miażdżyca, a także położenie plamki żółtej podczas radioterapii [4]. Retinopatia i jaskra są uważane za późne i poważne powikłania radioterapii ze strony siatkówki. Nie ma skutecznych wyników leczenia tych powikłań. Jednakże można kontrolować progresję retinopatii przez fotokoagulację oraz jaskry poprzez odpowiednie

Radiotherapy is one of the treatment methods applied to patients suffering from head and neck cancer. The efficiency of this method is comparable to surgery, yet it allows one to save the organ and avoid its permanent deformation. In the case of radiation not only the tumour is influenced but the surrounding, normal structures as well. Radiation causes deformation of normal structures as early or side effects. The aim of this study is to present plausible ocular complications after external-beam irradiation of head and neck cancer, such as radiation-induced cataract, radiation retinopathy, dry-eye syndrome or radiation neuropathy. By the use of basic principles of radiotherapy planning we can avoid or minimize possible ocular complications occurring after irradiation. The treatment of ocular complications is difficult and very often does not give the expected outcome. Therefore, in such cases in order to restore vision surgery is required. This study shows that radiotherapy can be helpful but can increase the risk of occurrence of some ocular complications.

Key words: external-beam irradiation, radiation-induced cataract, radiation retinopathy, dry-eye syndrome, radiation neuropathy.

leczenie farmakologiczne we wczesnych stadiach choroby. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć kilka badań dotyczących retinopatii popromiennej. Bessell i wsp. opisali badanie przeprowadzone z udziałem 59 chorych na chłoniaka gałki ocznej napromieniowanych dawką całkowitą 25–45 Gy (dawka frakcyjna 2 Gy). U żadnego z badanych nie wystąpiła retinopatia podczas obserwacji trwającej od roku do 15 lat. Wśród 10 pacjentów, którzy po otrzymaniu dawki 25–30 Gy mieli wykonaną angiografię fluoresceinową, nie stwierdzono zmian retinowaskularnych [5].

Peterson i wsp. przebadali 311 chorych, którzy otrzymali 20–30 Gy w chorobie Gravesa-Basedowa. U nich również nie stwierdzono retinopatii [6]. Letschert i wsp. opisują 22 chorych na chłoniaka gałki ocznej napromieniowanych energią 5 MV do dawki całkowitej 40 Gy w 20 frakcjach, bez osłon na soczewki. Przednia część siatkówki u pacjentów leczonych tylko *anterior portal* samodzielnie otrzymała 44–49 Gy w 20 frakcjach, przy czym u 2 z nich (9%) rozwinęła się retinopatia popromienna [7].

Wara i wsp. donoszą o 4 pacjentach, u których rozwinęła się retinopatia po dawce 46,44 Gy, 48,6 Gy i 49,23 Gy przy dawce frakcyjnej 1,8 Gy lub większej [8]. Parsons i wsp. zaobserwowali brak retinopatii poniżej dawki całkowitej 45 Gy, ale zwiększenie się liczby przypadków z retinopatią przy dawce większej niż 45 Gy. W zakresie dawek 45–50 Gy w 8 gałkach ocznych z 15 badanych (53%) rozwinęła się retinopatia [9].

Innym poważnym i często występującym powikłaniem po radioterapii gałki ocznej jest zaćma [10, 11]. Zaćma, inaczej katarakta, jest to zmętnienie soczewki gałki ocznej, może być wrodzona, wystąpić po urazie lub w trakcie starzenia się organizmu. Pojawia się na skutek uszkodzenia nabłonka torebki soczewki, zwłaszcza okolicy jej równika [12]. Wyróżnia się zaćmę torebkową przednią, podtorebkową przednią, podtorebkową tylną, korową i zaćmę jądrową. Zaćma, która spowodowana jest promieniowaniem jonizującym, to zaćma podtorebkowa przednia. Jest to związane z dużą radiowrażliwością soczewki [13, 14].

Podczas leczenia guzów promieniami jonizującymi występują 2 mechanizmy uszkodzenia tkanek. Pierwszy mechanizm niszczy DNA i błony komórki przez hydroksylizę i proces utleniania. Powoduje to zatrzymanie mitozy i nieodwracalne zniszczenie genetyczne, co prowadzi do śmierci komórki. Radioterapia powoduje także pośrednie zniszczenie guza poprzez indukowanie apoptozy z komponentą mikrowaskularną, prowadząc do niedokrwienia i późniejszej nekrozy [15]. Udowodniono, że naładowane cząstki wiązek promieniowania (ERBT) dostarczają ok. 70% dawki do przedniego bieguna soczewki, co w rezultacie powoduje wzrost uszkodzeń w tym biegunie [16]. Tworzenie zaćmy zależy od różnych czynników, takich jak dawka całkowita, rodzaj promieniowania, przestrzeganie protokołów leczenia i okres, jaki upłynął od zakończenia leczenia. Promieniowanie jonizujące było początkowo kojarzone z tylną zaćmą podtorebkową [17–19]. Udowodniono jednak, że może ono indukować również zaćmę korową, a także przyspieszać inicjację lub progresję zaćmy jądrowej [20, 21]. Istnieje szereg innych przyczyn powodujących szybki rozwój przedniej zaćmy podtorebkowej u pacjentów z nowotworami. Należy tu wymienić długi czas terapii steroidami, szczególnie w przypadku stosowania wysokich dawek tych leków, jak również leczenie chemioterapeutyczne [22]. Najważniejszym czynnikiem ryzyka w powstaniu zaćmy jest dawka całkowita [13, 23]. Fife i wsp. opisali ryzyko względne wynoszące 2,2 dla dawki większej niż 10 Gy i ryzyko względne 2,1 dla natężenia promieniowania większego niż 3,5 cGy/min jako czynniki ryzyka wymagające leczenia chirurgicznego zaćmy po napromienianiu całego ciała (*total body irradiation* – TBI) [24]. Nie jest to jednak obecnie groźne powikłanie, gdyż ostrość wzroku może być efektywnie przywrócona za pomocą leczenia chirurgicznego.

Wilde i Sjöstrand opublikowali badanie, w którym poddano obserwacji 20 pacjentów z rozpoznaniem naczyniakiem okolicy oczodołu. Z tego powodu otrzymali oni radioterapię w ciągu pierwszych 13 mies. życia przy użyciu promieniowania γ wytwarzanego przez igły radu 226. Następnie poddano ich

wieloletniej obserwacji z wykorzystaniem klasyfikacji Tokunaga, opracowanej dla zaćmy spowodowanej promieniowaniem jonizującym. Badacze odkryli, że u wszystkich pacjentów wytworzyło się zmętnienie soczewki podczas 30–45 lat obserwacji [21, 25].

Esik i wsp. obserwowali powstawanie zaćmy w grupie pacjentów z pierwotnym nieziarniczym chłoniakiem leczonym promieniami. Stwierdzili, że we wszystkich przypadkach po otrzymaniu dawki większej niż 20 Gy rozwinęła się zaćma, z wyjątkiem tych chorych, których soczewki były odpowiednio chronione [26]. Shieldes i wsp. zbadali 38 chorych na czerniaka tęczówki leczonych radioterapią na obszar guza dawką całkowitą 80 Gy. Wykazali, że tylko 30% z obserwowanych pacjentów pozostało wolnych od zaćmy po 10 latach obserwacji [27].

Innym częstym powikłaniem, które również może wystąpić po radioterapii narządów głowy i szyi, jest uszkodzenie gruczołu łzowego powodujące zaburzenia w produkcji łez, a tym samym zespół suchego oka. Zespół ten objawia się uszkodzeniem nabłonka powiek i rogówki, co powoduje obrzęk, owrzodzenie i większą wrażliwość na infekcje. Po pewnym czasie następuje zmętnienie rogówki, a nawet jej zniszczenie [28–30]. Chorzy na ten zespół skarżą się na zwiększoną wrażliwość soczewek podczas wiatru, światłowstręt, ból i uczucie piasku w oku. Dolegliwości pojawiają się dość szybko, bo ok. 4 tyg. po zakończeniu leczenia [28]. Naukowcy donoszą, że największe ryzyko wystąpienia uszkodzenia, dochodzące do 100%, pojawia się przy dawce całkowitej powyżej 57 Gy i dawce frakcyjnej większej niż 2 Gy. Oczywiście, duże znaczenie ma wielkość obszaru objętego napromienianiem – im większy, tym większe ryzyko wystąpienia zespołu suchego oka [28]. Wprowadzenie oston na gałki oczne podczas napromieniania w dużym stopniu zapobiega wystąpieniu tego powikłania. Leczenie stosowane w zespole suchego oka to krople, tzw. sztuczne łzy, maści, miejscowe steroidy i antybiotyki, a także środki miejscowo znieczulające.

Kolejnym powikłaniem powstającym na skutek napromieniania może być neuropatia nerwu wzrokowego. Powstaje ona w wyniku działania promieni na nerw i występuje podczas leczenia guzów umiejscowionych blisko skrzyżowania wzrokowego, w pobliżu nerwu lub plamki [31]. Neuropatia nerwu wzrokowego pojawia się zwykle 6–24 mies. po napromienianiu i jest najczęstszą przyczyną pogorszenia ostrości wzroku, mogącą prowadzić nawet do jego utraty [32]. Charakteryzuje się obrzękiem tarczy nerwu II, obecnością okołotarczowych wysięków twardych, wybroczyn lub płynu podsiatkówkowego. Często stwierdzać można również obecność zawałów warstwy włókien nerwowych w postaci „kłębków waty” [33]. Najistotniejszym czynnikiem wpływającym na uszkodzenie nerwu wzrokowego jest wielkość dawki całkowitej zaaplikowanej w tym miejscu. Maksymalna dozwolona dawka to 54 Gy. Wraz ze zwiększaniem się dawki rośnie poważnie ryzyko wystąpienia uszkodzenia nerwu, tak samo jak przy stosowaniu dawki frakcyjnej równej bądź większej niż 1,9 Gy [28, 34, 35].

De Potter i wsp. wymieniają podeszły wiek jako czynnik ryzyka w powstawaniu neuropatii nerwu II [32], natomiast Gragoudas i wsp. stwierdzili, że chorzy poniżej 35. roku ży-

cia są bardziej podatni na występowanie tego powikłania [36]. Niestety, nie ma doniesień na temat efektywnego leczenia neuropatii, w związku z czym zaleca się ścisłą obserwację i stosowanie steroidów.

Wszystkie powyżej opisane badania pokazują, że każda dawka promieniowania może spowodować zmętnienie soczewki. Ponadto, czas latencji, okres progresji i stopień zniszczenia soczewki są również zależne od dawki całkowitej i frakcyjnej.

Radioterapia narządów głowy i szyi jest bardzo dobrym i skutecznym sposobem leczenia nowotworów tej okolicy. Pozwala osiągnąć 75–95% wyleczeń z zachowaniem funkcji narządu. Niestety, leczenie energią promienistą może być źródłem powstania efektów ubocznych w strukturach sąsiadujących z obszarem napromieniania. Można uniknąć, albo chociaż ograniczyć wystąpienie powikłań po napromienianiu, stosując się do podstawowych zasad planowania w radioterapii. Leczenie powikłań popromiennych jest trudne i często nie daje oczekiwanych wyników. W niektórych sytuacjach wskazana jest tylko obserwacja, a w innych wykorzystuje się chirurgię w celu przywrócenia ostrości wzroku.

Piśmiennictwo

1. Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 599-605.
2. Handbook of evidence-based radiation oncology. Hansen EK, Roach M (eds). Springer 2007; 83.
3. Choroby plamki. Kański JJ, Milewski SA (red.). Wydawnictwo Górnicki, Wrocław 2003; 131-2.
4. Składowski K, Wygoda A. Czynniki ryzyka powikłań popromiennych w radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi. *Nowotwory* 1999; 49 (supl. 1): 7-13.
5. Bessell EM, Henk JM, Whitelocke RA, Wright JE. Ocular morbidity after radiotherapy of orbital and conjunctival lymphoma. *Eye* 1987; 1: 90-6.
6. Petersen JA, Kriss JP, Mc Dougall JR, Donaldson SS. Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 259-64.
7. Letschert JG, González González D, Oskam J, et al. Results of radiotherapy in patients with stage I orbital non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1991; 22: 36-44.
8. Wara WM, Irvine AR, Neger RE, Howes EL Jr, Phillips TL. Radiation retinopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 81-3.
9. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 765-73.
10. Von Sallmann L, Munoz CM, Drungis A. Effects of beta irradiation on the rabbit lens. *AMA Arch Ophthalmol* 1953; 50: 727-36.
11. Thomas CJ, Storaasil JP, Friedell HL. Lenticular changes associated with beta irradiation of the eye and their significance. *Radiology* 1962; 79: 588-97.
12. Amoaku WM, Archer DB. Cephalic radiation and retinal vasculopathy. *Eye* 1990; 4: 195-203.
13. Gragoudas ES, Egan KM, Walsh SM, Regan S, Munzenrider JE, Taratuta V. Lens changes after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 157-64.
14. Finger PT. Tumor location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1068-70.
15. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Kolesnick R. Tumor response of radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003; 300: 1155-9.

16. Finger PT. Radiation therapy for choroidal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1997; 42: 215-32.
17. Cogan DG, Donaldson DD, Reese AB. Clinical and pathological characteristics of radiation cataract. *AMA Arch Ophthalmol* 1952; 47: 55-70.
18. Worgul BV, Merriam GR, Szechter A, Srinivasan D. Lens epithelium and radiation cataract. I. Preliminary studies. *Arch Ophthalmol* 1976; 94: 996-9.
19. Kleineidam M, Augsburg JJ, Hernandez C, Glennon P, Brady LW. Cataractogenesis after Cobalt-60 eye plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 625-30.
20. Klein BE, Klein R, Linton KL. Prevalence of age-related lens opacities in a population. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 546-52.
21. Wilde G, Sjöstrand J. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 261-6.
22. Hölmstrom G, Borgström B, Calissendorff B. Cataract in children after bone marrow transplantation: relation to conditioning regimen. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 211-5.
23. Meecham WJ, Char DH, Kroll S, Castro JR, Blakely EA. Anterior segment complications after helium ion radiation therapy for uveal melanoma. Radiation cataract. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 197-203.
24. Fife K, Milan S, Westbrook K, Powels R, Tait D. Risk factors for requiring cataract surgery following total body irradiation. *Radiother Oncol* 1994; 33: 93-8.
25. Tokunaga R. Atomic bomb radiation cataract in Nagasaki. *Acta Med Nagasaki* 1960; 5: 24-42.
26. Esik O, Ikeda H, Mukai K, Kaneko A. A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary of orbital non-Hodgkin's lymphomas. *Radiother Oncol* 1996; 38: 13-8.
27. Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Frieire J, Cater J. Custom-designed plaque radiotherapy for nonresectable iris melanoma 138 patients: tumor control and ocular complications. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 648-56.
28. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Severe dry-eye syndrome following external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 775-80.
29. Cho P, Yap M. Schirmer test J. A review. *Optom Vis Sci* 1993; 70: 152-6.
30. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 1977; 22: 69-87.
31. Shields CL, Shields JA, Gündüz K, Freire JE, Mercado G. Radiation therapy for uveal malignant melanoma. *Ophthalmol Surg Lasers* 1998; 29: 397-409.
32. De Potter P, Shields CL, Shields JA, Cater JR, Brady LW. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma. Visual acuity and survival outcome. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1357-65.
33. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburg JJ, Savino PJ, Schatz NJ. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology* 1982; 89: 1489-93.
34. Treatment planning in radiation oncology. Khan FM, Potish RA (eds). Lippincott Williams & Wilkins 1998; 509.
35. Principles and Practice of Radiation Oncology. Freire JE, Brady LW, De Potter P (eds). Philadelphia 1998; 883.
36. Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999; 106: 1577-8.

Adres do korespondencji

dr med. **Ewa Ziółkowska**
Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy
ul. dr Izabeli Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz
e-mail: ziolkowskae@co.bydgoszcz.pl