

# Odczyn popromienny u chorego z rakiem krtani poddanego pooperacyjnej uzupełniającej radioterapii, w trakcie leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie nerki

## Side effects of postoperative radiotherapy in patient with laryngeal cancer receiving immunosuppressive drugs after renal transplant recipient

MARTA BIEDKA<sup>1,2/</sup>, MAGDALENA DUTSCH-WICHEREK<sup>3/</sup>

<sup>1/</sup> Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

<sup>2/</sup> Katedra Onkologii i Klinika Brachyterapii UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

<sup>3/</sup> Poradnia Laryngologiczna, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Radioterapia stanowi ważną opcję terapeutyczną w leczeniu raka krtani, zarówno jako leczenie uzupełniające, jak i leczenie radykalne, jednakże u chorych po przeszczepie nerki może być trudna do przeprowadzenia.

Autorzy opisują przypadek 63-letniego mężczyzny, po przebytej operacji radykalnej krtani z powodu raka, skierowanego do uzupełniającej radioterapii. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego ustalono stopień zaawansowania guza na T2N0M0. W wywiadzie 3 lata wcześniej u pacjenta przeprowadzono zabieg przeszczepienia nerki od zmarłego dawcy; od tamtej pory przyjmował leczenie immunosupresyjne. Po włączeniu radioterapii zaobserwowano nadmierny odczyn popromienny błony śluzowej jamy ustnej. Wysoki odczyn popromienny (15 pkt wg skali Dischae) utrzymywał się, pomimo 2-tygodniowej przerwy w napromienianiu i wymagał leczenia objawowego. Z powodu długiej przerwy w radioterapii, po konsylium lekarskim, podjęto decyzję o zakończeniu leczenia. Chory otrzymał łączną dawkę 26Gy z zaplanowanej dawki 60Gy. Aktualnie, półtora roku od zakończenia radioterapii, pacjent czuje się dobrze, jest pod stałą kontrolą nie stwierdza się nawrotu choroby.

**Słowa kluczowe:** odczyny popromienne, radioterapia, rak krtani, przeszczep nerki

Radiotherapy is an important option for laryngeal cancer treatment, both as an adjuvant and a radical procedure; however, in patients after renal transplantation it may be difficult to carry out.

The authors describe a case of a 63-year-old man with a history of radical surgery for cancer of the larynx, ordered to undergo adjuvant radiotherapy. In the postoperative histopathological examination the patient was diagnosed with cancer stage T2N0M0, and radical surgery was performed. As per anamnesis, three years earlier the patient underwent renal transplantation from a deceased donor; since then he received immunosuppressive therapy. After radiotherapy had been included, excessive post-radiative reaction was observed in the oral mucosa. High treatment toxicity (15 Dische score) persisted despite a two-week break in radiotherapy, and symptomatic treatment was necessary. Due to a long interruption of radiotherapy, after a medical consultation a decision was made to terminate the treatment; instead of the planned 60Gy, the patient received 26Gy. Currently, eighteen months after the radiotherapy, the patient is in good condition and the follow-up examinations have shown no evidence of recurrence.

**Key word:** side effect, radiotherapy, larynx cancer, kidney replacement

## Wstęp

Nowotwory złośliwe głowy i szyi HNSCC (*Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*) stanowią poważny problem natury medycznej, to 6. pod względem częstości występowania nowotwory na świecie, kojarzone ze złą prognozą. W Polsce HNSCC stanowią 12% wszystkich nowotworów złośliwych i są przyczyną około 8% zgonów z powodu choroby nowotworowej [1,2]. Wybór optymalnej metody leczenia uzależniony jest od stanu sprawności chorego, stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, jego lokalizacji i utkania histopatologicznego. W leczeniu chorych na raka regionu głowy i szyi radioterapia odgrywa ważną i zasadniczą rolę.

Radioterapia jest miejscową metodą leczenia nowotworów wykorzystującą energię promieniowania jonizującego. Jej celem jest podanie pacjentowi możliwie wysokiej dawki promieniowania na obszar guza z jednoczesną maksymalną ochroną tkanek zdrowych, przy użyciu wysoce specjalistycznej aparatury do planowania, prowadzenia i kontroli terapii napromienianiem [3]. Działanie promieniowania nie ogranicza się tylko do samego guza nowotworowego, ale obejmuje też otaczające tkanki zdrowe, wywołując różne objawy kliniczne w postaci odczynów popromiennych. Objawy te są spowodowane śmiercią komórki lub procesami gojenia zaczynającymi się w obrębie napromienianych tkanek, a skutki napromieniania mogą utrzymywać się kilka tygodni, miesięcy lub nawet lat po leczeniu [2].

Z uwagi na rosnącą liczbę wykonywanych zabiegów transplantacji nerek, wzrost przeżywalności pacjentów i przeszczepionych narządów, pojawia się problem wzrostu występowania nowotworów w tej grupie. Poza czynnikami ryzyka dotyczącymi całej populacji polskiej w przypadku chorych po transplantacji narządów dochodzą inne czynniki takie jak: długotrwałe stosowanie leczenia immunosupresyjnego oraz infekcje wirusowe. W związku z czym ważną rolę w długotrwałej opiece nad pacjentami po transplantacji narządu odgrywa regularna kontrola stanu klinicznego chorego, czynność przeszczepu a także badania profilaktyczne, mające na celu wczesne wykrycie nowotworów i wczesną interwencję, ponieważ w grupie tych chorych jest ograniczony wachlarz możliwości terapeutycznych leczenia onkologicznego [4].

Celem tej pracy, na przykładzie opisu przypadku, jest zasygnalizowanie problemów, które mogą się pojawić w trakcie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z chorobą nowotworową, będących w trakcie leczenia immunosupresyjnego po transplantacji nerki.

## Opis przypadku

Opis przypadku dotyczy chorego lat 63, leczony hemodializami z powodu przewlekłej niewydolności nerek od 1999 do 2009 roku, następnie pacjent został zakwalifikowany do przeszczepu nerki od dawcy zmarłego, zabieg wykonano w lutym 2010 roku. Od tamtej pory poddany leczeniu immunosupresyjnemu przyjmował m.in. cyklosporynę do września 2013 r., przed planowanym leczeniem onkologicznym zmodyfikowano leczenie: odstawiono cyklosporynę, a włączono ewerolimus i zredukowano dawkę mykofenolanu mofetylu. Z chorób współistniejących obecna: cukrzyca insulino-niezależna, mieszana hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, stan po zawale mięśnia sercowego i pomostowaniu tętnic wieńcowych – CABG w 2006 roku. Zgodnie z zaleceniami chory przyjmował Certican 2x0,75mg, CellCept 2x1000mg, Encorton 1x1 rano, Furosemid 1x1, Iporel 2x1, Bisocard 10mg 1x1, Tritace 10mg 1x1, Milurit 2x100mg, Simvasteryl 20mg 1x1 wieczorem naprzemiennie z Lipanthyl 267mg, Actrapid i Insulatard zgodnie z profilem glikemii.

Chory zgłaszał od ponad 6 miesięcy obecność chrypki, w sierpniu 2013 roku po badaniach diagnostycznych rozpoznano raka płaskonabłonkowego głośni, pacjent został zakwalifikowany do leczenia operacyjnego. Zabieg częściowej laryngektomii przeprowadzono w październiku 2013 r. wraz z usunięciem obustronnie regionalnych węzłów chłonnych szyi grupy II, III, V i założeniem tracheostomii. W badaniu histopatologicznym ustalono zaawansowanie choroby na II stopień wg klasyfikacji TNM-T2N0M0.

W październiku 2013 roku chory zgłosił się do Poradni Radioterapeutycznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy celem kwalifikacji do uzupełniającej radioterapii, wyraził chęć leczenia mimo informacji dotyczących radioterapii i możliwych powikłań związanych z tą formą leczenia, dodatkowo pacjent został poinformowany o wynikach leczenia samodzielnego i wskazań do uzupełniającej radioterapii.

Chory został zakwalifikowany do uzupełniającej radioterapii w październiku 2013 roku w warunkach ambulatoryjnych. W dniu przyjęcia pacjent w stanie ogólnym wg Zubrod 1, nie zgłaszający dolegliwości, blizny pooperacyjne gładkie wygojone, obrzęknięte bez cech nawrotu choroby, w podbrzuszu po stronie prawej w badaniu palpacyjnym wyczuwalny opór – przeszczepiona nerka, poza tym w badaniu przedmiotowym bez odchyłań.

W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej obie nerki wielkości około 70 mm o cienkiej warstwie korowej i z pojedynczymi torbielkami, w prawym dole biodrowym nerka przeszczepiona wielkości 120 mm o prawidłowej echostrukturze.

W badaniach laboratoryjnych bez cech białkomoczu, poziom kreatyniny podwyższony 1,62 mg/dl, pozostałe wyniki w bez odchyień.

W badaniu laryngologicznym przed rozpoczęciem radioterapii: śluzówki lewej połowy krtani gładkie nieco obrzęknięte, okolica spoidła przedniego obrzęknięta, ponadto widoczny obrzęk okolicy podgłośniowej, szpara głośniowa szeroka w odcinku tylnym i środkowym, poza tym bez odchyień w badaniu.

Zaplanowano radioterapię techniką IMRT na obszar łoża pooperacyjnej z marginesem w dawce całkowitej 60Gy w 30 frakcjach oraz na obszar regionalnych węzłów chłonnych w dawce całkowitej 51Gy w 30 frakcjach.

Chory podpisał formularz świadomej zgody i rozpoczęto leczenie z wykorzystaniem promieniowania wiązką zewnętrzną. Dodatkowo pobrano wymaz z rurki tracheostomijnej do badania mikrobiologicznego w kierunku zakażeń grzybiczych i bakteryjnych.

Podczas kontroli laryngologicznej po 5 frakcjach leczenia, suma odczynu wg Dischae wyniosła 2 punkty (rumień – 1, obrzęk – 1), obecne były na języku naloty grzybicze, włączono choremu nystatynę do płukania jamy ustnej. Chory nie zgłaszał dolegliwości, w związku z czym kontynuowano leczenie promieniami.

Kolejna kontrola odbyła się po 12 frakcji leczenia, chory zgłaszał ból przy przełykaniu, trudności w spożywaniu pokarmów oraz obrzęk szyi. W badaniu stwierdzono 8 punktów wg klasyfikacji Dischae (gardło środkowe – śluzówka zaczerwieniona z ogniskową epiteliolizą; krtań, tchawica – śluzówka zaczerwieniona, bez owrzodzeń), zwracał uwagę niewspółmiernie wysoki odczyn popromienny i dolegliwości u chorego w stosunku do dawki jaką pacjent otrzymał.

W badaniu mikrobiologicznym potwierdzono obecność gronkowca złocistego, wrażliwego na tetracyklinę, gentamycynę, ciprofloksacynę, klindamycynę, trimetoprym/sulfametoksazol, włączono doustnie doksycylinę 0,1g 2x1.

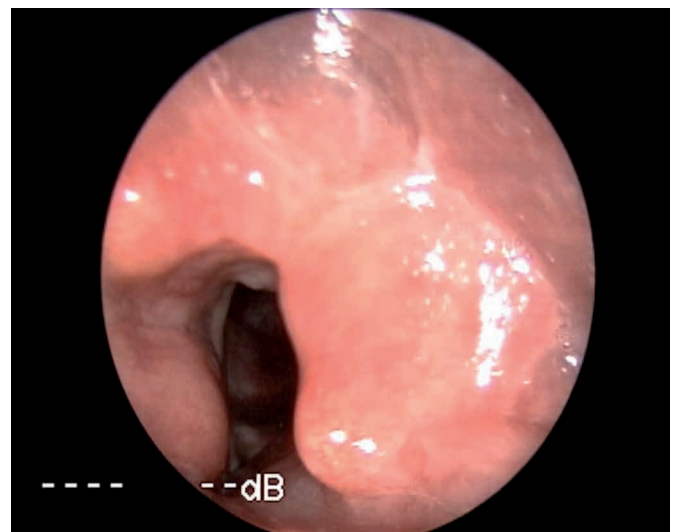
W dniu 23.11.2013 r. chory w stanie ogólnym wg Zubrod 3 zgłosił się na Izbę Przyjęć Centrum Onkologii w Bydgoszczy, zgłaszając afagię, krztuszenie się, obrzęk szyi. W badaniu śluzówki suche, obrzęk szyi znacznego stopnia, czynność serca przyśpieszona 90/min, skąpomocz, w związku z czym lekarz dyżurny podjął decyzję o przyjęciu na Oddział Radioterapii 1 w trybie nagłym. Włączono nawodnienie, leki moczopędne oraz przeciwobrzękowe – dexaven, dietę płynną, cukrzycową.

W badaniach laboratoryjnych: stężenie kreatyniny podwyższone 1,34 mg/dl, wysokie stężenie glukozy we krwi, pozostałe wyniki badań laboratoryjnych prawidłowe. W trakcie pobytu na oddziale zmodyfikowano leczenie insuliną, włączono dożylnie ciprofloksacynę dożylnie 200 mg dwa razy dziennie, utrzymano nawodnienie i leki przeciwobrzękowe, mieszanki witaminowe do płukania jamy ustnej oraz żywienie wspomagające.

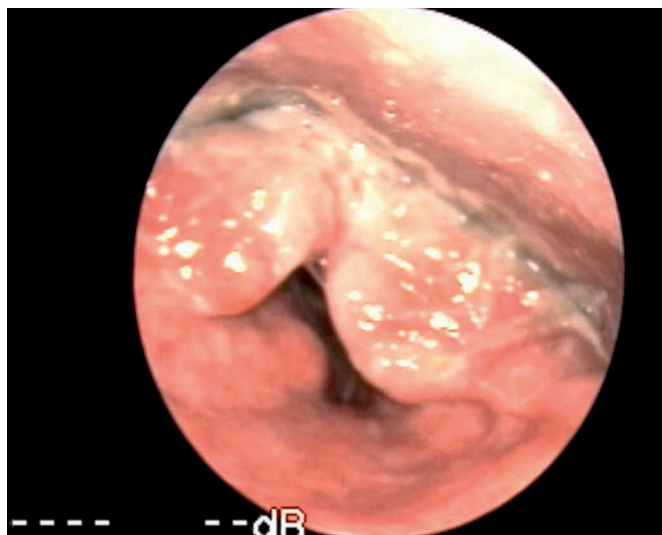
W kontrolnym badaniu laryngologicznym w dniu 25.11.2013 r. pomimo włączonego intensywnego leczenia wspomagającego progresję odczynu popromiennego oceniono na 14 wg Dischae, w badaniu duży obrzęk okolicy podżuchwowej i podbródkowej oraz okolicy chrząstki krtani, co wpłynęło na decyzję o przerwie w radioterapii.

Podczas kolejnej kontroli w badaniu laryngologicznym niższy stopień nasilenia odczynu – 11 pkt ale ze względu na utrzymujący się wysoki odczyn w okolicy krtani utrzymano przerwę w radioterapii. Stan chorego nieznacznie poprawił się, pacjent podawał złagodzenie dolegliwości, ale każda próba przejścia z diety płynnej na pokarmy stałe nie udana. Pojawiły się silne bóle jamy ustnej podczas połykania zalecono lignocainę w żelu miejscowo przed posiłkami oraz ketoprofen dożylnie w dawce 100 mg 2x dziennie.

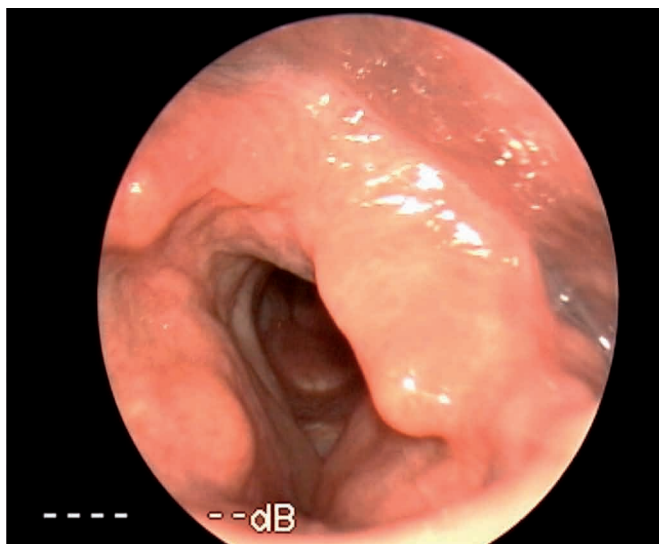
Podczas kontroli laryngologicznej w dniu 02.12.2013 r. stwierdzono regresję zmian o charakterze rozlanej epiteliolizy w obrębie tylnej ściany gardła i błony śluzowej nalewek, ale widoczne pojedyncze owrzodzenia z podkrwawianiem błony śluzowej okolicy nalewek i międzynalewkowo progresja odczynu, łączny wynik wg Dischae 15 punktów (tab. I, ryc. 1-5).



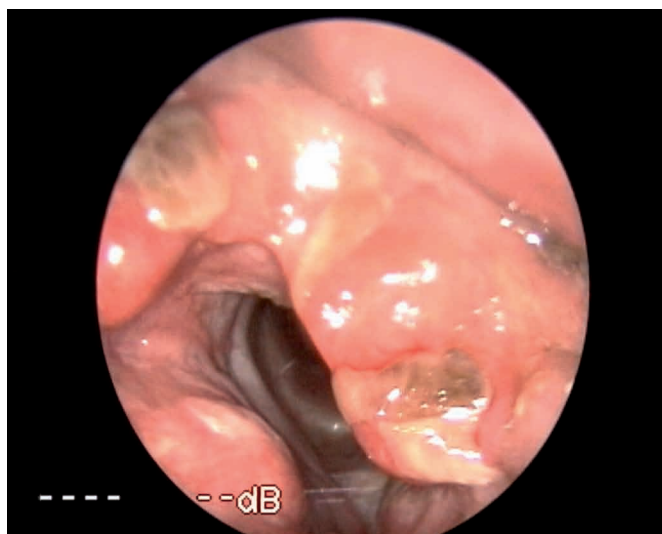
Ryc. 1. Obraz endoskopii lupowej krtani przed radioterapią



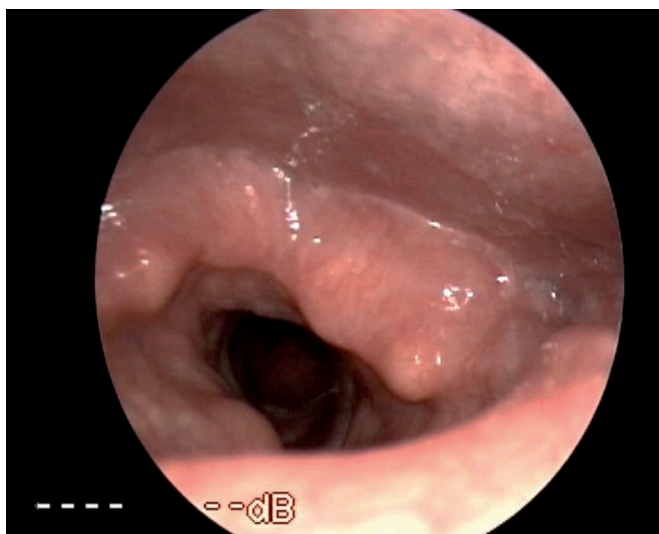
Ryc. 2. Obraz endoskopii lufowej krtani po 12 frakcji napromieniania, rozlana epitelioliza błony śluzowej fałdów nalewkowo-nagłośniowych oraz okolicy między-nalewkowej i tylnej ściany gardła



Ryc. 4. Obraz w endoskopii lufowej 4 tygodnie po zakończeniu napromieniania po wygojeniu odczynu, nadal utrzymuje się obrzęk błony śluzowej



Ryc. 3. Obraz krtani w endoskopii lufowej po 2-tygodniowej przerwie w napromienianiu. Powierzchnowe owrzodzenia błony śluzowej



Ryc. 5. Obraz w endoskopii lufowej 6 miesięcy po zakończeniu napromieniania po wygojeniu odczynu, nadal utrzymuje się obrzęk błony śluzowej

Tabela I. Skala nasilenia odczynu popromiennego wg skali Dische'a u pacjenta

Odczyn	14.11.2013	22.11.2013	25.11.2013	27.11.2013	2.12.2013
Rumień	1	2	3	2	2
Epitelioliza typ	1		2	2	2
Epitelioliza obrzęk		1	3	2	2
Epitelioliza powierzchnia			2	1	1
Epitelioliza zmatowienie błony		2	1	1	1
Dysfagia		2	2	2	2
Ból częstość		1	1	1	1
Krwawienie częstość					1
Krwawienie nasilenie					1
Owrzodzenie charakter					1
Owrzodzenie powierzchnia					1
Suma	2	8	14	11	15

Ze względu na leki immunosupresyjne przyjmowane po przeszczepie nerki gojenie odczynu popromiennego powolne i utrudnione. Po omówieniu sytuacji na konsylium lekarskim i z pacjentem podjęto decyzję o zakończeniu radioterapii. W związku z 2-tygodniową przerwą w radioterapii, wysokim odczynem popromiennym, radykalnym zabiegiem operacyjnym, stopniem zaawansowania nowotworu i chorobami współistniejącymi, zakończono leczenie na dawce 26 Gy z zaplanowanych 60 Gy.

Po 14 dniach antybiotykoterapii w pobranym wymazie z rurki tracheostomijnej, nie stwierdzono obecności gronkowca złocistego, ale dołączyły się nowe patogeny: *Acinetobacter baumannii* oraz *Stenotrophomonas maltophilia*, wrażliwe na: Amikacynę, Meropenem, Imipenem, Ciprofloksacynę, Trimetoprym/Sulfametoksazol dla 1 patogenu i 2 patogen wrażliwy tylko na Trimetoprym/Sulfametoksazol. Chorego w stanie ogólnym dość dobrym wypisano do domu z zaleceniem ścisłego monitoringu laryngologicznego i kontynuacją farmakoterapii.

## Dyskusja

### Odczyny popromienne

Objawy niepożądane po radioterapii tzw. odczyny popromienne, w zależności od przyjętego kryterium dzieli się na wczesne (ujawniające się w trakcie leczenia lub bezpośrednio po jego zakończeniu do 3-6 miesięcy) oraz późne (występujące po 6 miesiącach a nawet latach od zakończenia terapii) [3]. Ostry odczyn popromienny jest zespołem wielu różnych zaburzeń czynnościowych i morfologicznych, zachodzących w komórkach i przestrzeniach międzykomórkowych, powodujących wiele istotnych objawów w trakcie i bezpośrednio po zakończeniu radioterapii. Powikłania wczesne trwają zwykle stosunkowo krótko i są najczęściej odwracalne, pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia wspomagającego [5].

W zależności od rozległości reakcji popromiennych wyróżnia się odczyny miejscowe i ogólnoustrojowe. Odczyny miejscowe dotyczą obszaru, na który bezpośrednio działa promieniowanie w trakcie leczenia: wczesne to na przykład rumień skóry, zapalenie błon śluzowych, a późne odczyny to: zwłóknienia, popromienna martwica kości, przetoki. Powikłania ogólnoustrojowe związane są z oddziaływaniem radioterapii na organizm bez wpływu na obszar napromieniany [3]. Powikłania ogólne najczęściej mają postać uszkodzenia szpiku kostnego (mielosupresja), nudności i wymiotów, gorączki lub objawów dyspeptycznych. Najpoważniejszym, ale rzadkim późnym powikłaniem radioterapii jest wtórny, wyindukowany nowotwór

w miejscu napromienianym lub w jego bezpośrednim sąsiedztwie [6].

Ryzyko wystąpienia, nasilenie oraz istota wczesnych i późnych odczynów popromiennych zależą od wielu czynników zewnętrznych, determinujących odpowiedź tkanek zdrowych na promieniowanie jonizujące [7].

Czynniki związane z radioterapią obejmują rodzaj i energię napromieniania, zaaplikowaną dawkę całkowitą, dawkę frakcyjną i czas leczenia. Ryzyko uszkodzenia zdrowych tkanek wzrasta w przypadku kojarzenia radioterapii z chemioterapią, zastosowanie chemioterapii może mieć charakter addytywny lub synergistyczny [7-9].

Do czynników związanych z chorym zalicza się przebyty uraz lub zabieg operacyjny w miejscu napromienianym lub współwystępowanie innych schorzeń internistycznych [10]. Należy tu wymienić wszystkie stany związane z upośledzeniem krążenia spowodowane cukrzycą i chorobami naczyń krwionośnych oraz nadciśnieniem tętniczym [11]. Niektórzy pacjenci mogą wykazywać genetycznie uwarunkowaną podatność na rozwój uszkodzeń popromiennych [12,13].

Istotnym zagadnieniem jest zdolność nowotworów złośliwych do wytwarzania i wydzielania w sposób ciągły do przestrzeni międzykomórkowych i płynów wysiękowych swoistych substancji peptydowych o aktywności czynników wzrostu. Podwyższona aktywność wielu enzymów proteolitycznych może mieć wpływ na stopień nasilenia popromiennego odczynu miejscowego [14].

Zastosowanie radioterapii w leczeniu chorych na nowotwory regionu głowy i szyi prowadzi do uszkodzeń skóry, błony śluzowej, tkanki podskórnej, kości i gruczołów ślinowych a także narządu wzroku. Ponadto oszczędzające narząd leczenie zaawansowanych przypadków nowotworu wymaga bardziej agresywnego napromieniania: niekonwencjonalnej radioterapii, leczenia skojarzonego z immunoterapią czy chemioterapią. Takie postępowanie terapeutyczne wzmacnia efekt cytotoksyczny, i może prowadzić do znacznego upośledzenia funkcjonowania organizmu, niedożywienia czy pogorszenia stanu ogólnego chorego [2].

Podczas radioterapii nowotworów głowy i szyi na pierwszy plan wysuwają się przeważnie objawy związane z ostrym popromiennym uszkodzeniem błony śluzowej [15]. Występuje u wszystkich chorych na nowotwory regionu głowy i szyi napromienianych w sposób konwencjonalny i ustępuje do około 5 tygodni od zakończenia leczenia. W przypadku radioterapii przyspieszonej lub skojarzonej z chemioterapią odczyn może się utrzymywać do

3 miesiące od zakończenia leczenia. Wyróżniamy 4 fazy ostrego odczynu śluzówkowego: zapalną (rumień), fazę nabłonkową (epitelioliza), wrzodząco-bakteryjną (niezbędne intensywne leczenie tej fazy aby zminimalizować jej skutki prowadzące do martwicy), ostatnia faza to gojenie się odczynu. Czynnościowym następstwem ostrego odczynu popromiennego są zaburzenia żucia i polykania oraz suchość śluzówek. W momencie pojawienia się ubytków śluzówki obejmujących całą grubość nabłonka na znacznym obszarze błony śluzowej (tzw. epithelioliza rozlana) dołączają się dolegliwości bólowe oraz wzrasta ryzyko zakażenia bakteryjnego i grzybiczego. U naszego chorego wystąpił niewspółmiernie szybko wysoki odczyn popromienny w stosunku do podanej dawki z radioterapii, ponadto z całym wachlarzem objawów wymagających leczenia wspomagającego bez większego efektu pomimo 2-tygodniowej przerwy w leczeniu, a wręcz obserwowano nasilenie odczynu popromiennego.

U chorych leczonych z powodu gardła dolnego lub krtani obrzęk błony śluzowej może powodować trudności w oddychaniu, szczególnie w przypadkach występowania egzofitycznych nacieków zmniejszających światło krtani a także w sytuacjach porażenia jej ruchomych części jak np. struny głosowe [16].

Reakcje popromienne błon śluzowych i skóry mogą zacząć ustępować przed zakończeniem napromieniania lub mogą utrzymywać się przez dni lub tygodnie i przejść w późny odczyn popromienny. Późne reakcje obejmują utratę owłosienia, zmiany pigmentacji, powstanie teleangiektazji, zaniki tkanki podskórnej, włóknienie powstawanie owrzodzeń i przetok [3].

Ocena ostrego odczynu popromiennego w trakcie radioterapii polega na co tygodniowej obserwacji błon śluzowych w napromienianym obszarze, a w wybranych sytuacjach częściej. Aktualnie najczęściej wykorzystywane są klasyfikacje ostrego odczynu wg EORTC/EORTG i skali Dische'a. Ich zaletą jest prosty sposób oceny parametrów morfologicznych jak i zaburzeń czynnościowych. System wg Dische'a uwzględnia dolegliwości występujące w trakcie napromieniania i powierzchnię odczynu śluzówkowego względem obszaru napromienianego. Monitorowanie ostrego odczynu na tej podstawie pozwala na szybkie włączenie leczenia farmakologicznego adekwatnego do stopnia skali odczynu wg Dische'a [2,17].

Leczenie ostrego odczynu obejmuje stosowanie zarówno środków miejscowych jak i ogólnoustrojowych. W powszechnym użyciu są płukanki witaminowe (Wit A+D3) oraz płukanki sterydowe [2,18].

Chorzy w trakcie radioterapii oraz po jej zakończeniu skarżą się na suchość jamy ustnej i problemy z przyjmowaniem pokarmów i higieną jamy ustnej. W konsekwencji dochodzi do rozwoju infekcji nasilającej objawy ostrego odczynu. W przypadkach zakażeń grzybiczych leczenie obejmuje stosowanie środków miejscowych tj. nystatyny oraz ogólnie działających z grupy pochodnych imidazolu [19]. W przypadku wysokiego odczynu w prewencji stosuje się antybiotykoterapię celem zapobieżenia nadkażenia bakteriami Gram dodatnimi i Gram ujemnymi. W trakcie radioterapii ważna jest dieta mająca na celu wykluczenie pokarmów potencjalnie podrażniających lub uszkadzających śluzówkę przewodu pokarmowego. W przypadku wysokiego odczynu wg Dische'a konieczne może być żywienie za pomocą sondy lub żywienie pozajelitowe [3]. W takich sytuacjach chorzy otrzymują silne leki przeciwbólowe z grupy opioidów podawanych pod skórnie lub dożylnie, ponadto w stałym użyciu są glikokortykosteroidy, które mają działanie przeciwzapalne jak przeciwbólowe [18].

W przypadku pacjentów, u których po włączonym leczeniu farmakologicznym nie uzyskano poprawy stanu ogólnego i zmniejszenia odczynu popromiennego, konieczne jest przerwanie napromieniania. Nadrzędnym celem radioterapeuty jest zakończenie terapii w zaplanowanym czasie, bez konieczności stosowania przerw w napromienianiu lub szybkie wznowienie leczenia, w przypadku powikłań. Najniekorzystniejszą sytuacją kliniczną jest przedwczesne zakończenie radioterapii, bez podania całej zaplanowanej dawki. Taka okoliczność doprowadza często do nasilenia dolegliwości związanych z odczynem popromiennym i zmniejsza szansę na wyleczenie choroby nowotworowej [20].

Problemy z jakimi napotkaliśmy się w trakcie leczenia farmakologicznego to ograniczone możliwości włączenia antybiotyku zgodne z antybiogramem, ponieważ dysponowaliśmy niewielką liczbą grup leków, na które patogen był wrażliwy, do tego jednym z nich była gentamycyna, która jest przeciwwskazana u chorych po przeszczepie nerki, tak więc lekiem z wyboru była to ciprofloksacyna, pomimo, że lek ten wpływa na stężenie leków immunosupresyjnych.

Kolejną trudnością było przyjmowane przewlekle kortykosteroidów przez pacjenta, co wpłynęło na brak reakcji po podaniu Dexavenu w celu zmniejszenia obrzęku szyi i krtani który wystąpił u chorego.

## Leczenie immunosupresyjne po przeszczepie nerki

W leczeniu immunosupresyjnym wyróżnia się trzy okresy: pierwszym był czas gdy podstawą leczenia była azatiopryna, lata 1981-2000 to okres, w którym wprowadzono inhibitory kalcyneuryny, takie jak cyklosporyna i takrolimus, oraz w ostatnich latach, wprowadzono nowe leki m.in. inhibitory mTOR (białko docelowe dla rapamycyny) [4].

Nowoczesna terapia leczenia immunosupresyjnego, wdrożenie nowych metod diagnostycznych i optymalizacja opieki nad pacjentem po przeszczepie narządów w ciągu ostatnich lat wyraźnie poprawiły przeżycie zarówno pacjentów jak i przeszczepionych narządów. Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych jako leczenia zapobiegającego odrzucaniu narządu oraz leczenie epizodów ostrego odrzucania to dodatkowy, istotny czynnik ryzyka występowania nowotworów w porównaniu z populacją ogólną i są wiodącą przyczyną zgonów wśród biorców przeszczepów. Ryzyko powstania nowotworu po roku wynosi 1%, po 5 latach 10%, a po 10 latach 20% [4]. W rejestrach Medicare wśród 35765 żyjących lub zmarłych biorców nerki w latach 1995-2001, stwierdzono, że nowotwory jelita grubego, płuc, stercza, żołądka, przełyku, trzustki, jajników czy piersi wystąpiły 2 razy częściej niż w całej populacji, nowotwory jąder i pęcherza moczowego 3 razy częściej, nowotwory szyjki macicy i trzonu macicy, sromu, dróg żółciowych, czerniaki, białaczki 5 razy częściej, nowotwory skóry, ziarnica czy mięsak Kaposiego 20 razy częściej, natomiast nowotwory nerek są 15 razy częstsze w grupie chorych po przeszczepie narządu w porównaniu do całej populacji [20,21].

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych: bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych, pierwotniakowych, które są związane z obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zakończonych zgonem powikłań [22].

Ewerolimus (Certican) jest inhibitorem sygnału proliferacji ale nie ogranicza się tylko do limfocytów T, substancja ta ma ogólne hamujące działanie na proliferację komórek krwiotwórczych i niekrwiotwórczych, stymulowanych przez czynnik wzrostu np. na proliferację komórek mięśni gładkich naczyń.

Ewerolimus jak i inne inhibitory mTOR mogą zaburzać proces gojenia, zwiększając częstość występowania powikłań po przeszczepieniu, takich jak rozchodzenie brzegów ran, gromadzenie się płynu czy zakażenie rany, nierzadko wymagających

interwencji chirurgicznej oraz dają predyspozycję do występowania obrzęku naczyńioruchowego. Taką sytuację obserwowaliśmy u naszego chorego, pomimo intensywnego leczenia farmakologicznego nie uzyskaliśmy obniżenia odczynu popromiennego, a wręcz jego progresję pomimo przerwania radioterapii [22].

Poza indukcją nowotworów, leki immunosupresyjne takie jak rapamycyna dają efekt ochronny dla komórek nowotworowych przed efektem działania promieniowania, co może powodować radiooporność nowotworu [21].

Po przeszczepie nerki leczenie immunosupresyjne to zawsze schematy wielolekowe w skład, których wchodzi zawsze steroidy. Dobranie odpowiedniego leczenia immunosupresyjnego indywidualnie dla każdego chorego może być trudne, z powodu konieczności znalezienia równowagi pomiędzy zaletami a wadami danego schematu leczenia [23]. Wystąpienie cukrzycy de novo jest silnie związane ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny, natomiast infekcje wirusem cytomegalii ze stosowaniem antymetabolitów, a dyslipidemia z używaniem inhibitorów mTOR [23]. Do najczęstszych efektów ubocznych w trakcie leczenia immunosupresyjnego należą: bóle brzucha, niedokrwistość, zakażenia bakteryjne, infekcja wirusem cytomegalii, cukrzyca, biegunka, dyslipidemia, owrzodzenie śluzówki żołądka, nadciśnienie, leukopenia, nudności, wymioty, małopłytkowość oraz infekcje układu moczowego [22,24].

Mykofenolan mofetylu w meta-analizie Almeidy i wsp. był skojarzony z większą częstością incydentów zakażeń, dyskomfortem ze strony przewodu pokarmowego m.in.: bólami brzucha, biegunką, nudnościami [23]. Często stosowanym schematem leczenia jest połączenie steroidów z ewerolimusem (I-TOR) z mykofenolanem mofetu (antymetabolit), przy czym możliwe jest zastosowanie ewerolimusa w 2 dawkach; niskiej 1,5mg/ na dobę lub wysokiej 3 mg/ na dobę w dwóch dawkach podzielonych. W badaniach nie wykazano różnic w zależności od stosowanej dawki inhibitora mTOR, ale niezależnie od dawki ewerolimusa zwiększał on ryzyko wystąpienia dyslipidemii, oraz infekcji wirusa cytomegalii i leukopenii choć niższe niż Mykofenolan mofetylu, natomiast ryzyko wystąpienia cukrzycy de novo było wyższe przy stosowaniu ewerolimusa w porównaniu do antymetabolitów [23].

Mykofenolan mofetylu (MPA) jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Podaje się w dawce 1 grama dwa razy na dobę, a leczenie rozpoczyna się do 72 godzin od przeszczepu nerki. Ciprofloksacyna i amoksycylina w połączeniu

z kwasem klawulanowym: powodują zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepu nerki w okresie bezpośrednio po doustnym przyjęciu cyprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejsza się w miarę trwania antybiotykoterapii i ustępuje w ciągu kilku dni po jej zakończeniu. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA. Z tego względu, zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania produktu CellCept, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii [25].

## Podsumowanie

Radioterapia nowotworów regionu głowy i szyi jest jedną z głównych metod w samodzielnym i skojarzonym leczeniu. Niestety leczenie energią promienistą może być źródłem powstania efektów ubocznych w strukturach sąsiadujących z obszarem napromieniania. Ponieważ leczenie powikłań popromiennych jest trudne i często nie daje oczekiwanych wyników znajomość tego zagadnienia wśród wszystkich klinicystów jest niezwykle ważna. Szybkie i prawidłowe wdrożenie leczenia wspomagającego daje możliwość zaoszczędzenia wielu chorym cierpienia, będącego następstwem wystąpienia powikłań popromiennych.

Z dużą rozważą należy kwalifikować pacjentów na lekach immunosupresyjnych po przeszczepie nerki do leczenia onkologicznego. Chorzy powinni być kierowani na konsylia interdyscyplinarne, gdzie dobierze się najbardziej optymalne postępowanie te-

rapeutyczne z uwzględnieniem wszystkich zagrożeń jakie za sobą niesie leczenie immunosupresyjne po przeszczepie nerek. Ponieważ leczenie immunosupresyjne ma istotne znaczenie dla rozwoju i czasu ujawnienia się choroby nowotworowej ale też na jej przebieg, odpowiedź na przeprowadzone leczenie czy jak w przypadku naszego pacjenta na rozległość odczynu popromiennego i upośledzone gojenie się tkanek.

## Wnioski

1. Wydłuża się czas życia chorych i przeszczepionego organu co wpływa na pojawienie się nowych sytuacji klinicznych wymagających ustalenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.
2. U biorców nerek wzrasta ryzyko powstania nowotworu od 2- do 20-krotnie w porównaniu do całej populacji.
3. Leczenie immunosupresyjne po transplantacji organów jest najczęściej wielolekowe i wpływa na występowanie zakażeń oraz chorób towarzyszących.
4. W przypadku konieczności leczenia onkologicznego należy z dużą rozważą dobierać formy terapii, wydaje się, że rekomendowaną powinna być metoda chirurgiczna.
5. Przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego wskazana jest modyfikacja leczenia immunosupresyjnego i dobór leków do aktualnej sytuacji klinicznej i formy terapii.
6. W trakcie leczenia onkologicznego obserwuje się utrudnione gojenie ran, co może implikować kolejnymi powikłaniami.
7. O kwalifikacji do leczenia onkologicznego decydować powinny konsylia interdyscyplinarne.

## Piśmiennictwo

1. Chao K, Wippold F, Ozyigit G, Tran BN, Dempsey JF. Determination and delineation of nodal target volumes for head and neck cancer based on the patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 53(5): 1174-84.
2. Wygoda A, Składowski K, Szaśadek W, Hutnik M. Ostry odczyn popromienny błon śluzowych u chorych na raka regionu głowy i szyi. *Współcz Onkol* 2007, 11(4): 210-19.
3. Ziółkowska E, Biedka M, Windorbska W. Odczyn popromienny u chorych na raka regionu głowy i szyi: mechanizmy i konsekwencje. *Otolaryngologiczny Przegląd Kliniczny* 2011, 10(4): 147-55.
4. Serwacka A, Rydzewski A. Nowotwory przewodu pokarmowego u pacjentów po transplantacji nerki. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2006, 1(4): 197-201.
5. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effect of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003, 4(9): 529-36.
6. Dyczka J, Jassem J. Radioterapia nowotworów. *Pom Mag Lek* 2004, 2: 18.
7. Rubin P, Constine LS III, Nelson DF. Late effect of cancer treatment: radiation and drug toxicity. (w) *Principles and practice of radiation oncology*. Perez CA, Bradly LW (red.). Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992: 124-61.
8. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988, 14(4): 751-59.
9. Herman JK, Cieślak TM. Radioterapia nowotworów głowy i szyi. *Wiad Lek* 2008, 61(4-6): 135-8.
10. Chon BH, Loeffler JS. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. *Oncologist* 2002, 7(2): 136-43.



11. Szyfter K, Milecki P. Prognozowanie efektu napromieniania na podstawie oceny promieniowrażliwości tkanek zdrowych i guza nowotworowego – ograniczenia i możliwości. *Współczesna Onkologia* 2003, 7(5): 339-45.
12. Coleman CN. Clinical applications of molecular biology in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6(4): 245-9.
13. Wooley DE. Collagenolytic mechanisms in tumor cell invasion. *Cancer Metastasis Rev* 1984, 3(4): 361-72.
14. Ziółkowska E. Powikłania popromienne u pacjentów leczonych z powodu raka płuc. Wpływ leczenia energią promienistą na układ fibrynolityczny osocza chorych na raka płuca. Rozprawa doktorska 1999, 37-8.
15. Dörr W, Hamilton CS, Boyd T, Reed B, Denham JW. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 52(4): 911-17.
16. Urban A, Miszczyk L, Maciejewski B. Ocena występowania późnego odczynu popromiennego w obrębie ślinianek po napromienianiu nowotworów głowy i szyi. *Otolaryngologia Polska* 2005, 59(1): 21-5.
17. Goleń M, Składowski K, Wygoda A, Przeorek W, Pilecki B, Syguła M i wsp. Ocena wzajemnych korelacji pomiędzy objawami późnego odczynu popromiennego u chorych na nowotwory głowy i szyi leczonych promieniami. *Rep Pract Oncol Radiotherapy* 2003, 8(supl. 2): S248-9.
18. Topczewska-Bruns J, Filipowski T. Leczenie popromiennego zapalenia skóry w świetle medycyny opartej na faktach. *Współczesna Onkologia* 2010, 14(3): 223-8.
19. Stryjski A, Milecki P, Stryjska M, Karczewska A. Ocena efektywności leczenia przeciwrzybiczego w trakcie uzupełniającej radioterapii u chorych na raka jamy ustnej i gardła środkowego. *Współczesna Onkologia* 2002, 6(6): 400-4.
20. Borkowski A. Przeszczep nerki jako leczenie nerkozastępcze u chorych z rakiem nerki. *Współczesna Onkologia* 2005, 9(3): 106-9.
21. Detti B, Scocianti S, Franceschini D, Villari D, Greto D, Cipressi S, et al. Adjuvant radiotherapy for prostate cancer after renal transplantation and review of the literature. *JJCO* 2011, 41(11): 1282-6.
22. Zaza G, Tomei P, Ria P, Granata S, Boschiero L, Lupo A. Systemic and Nonrenal Adverse Effects Occurring in Renal Transplant Patients Treated with mTOR Inhibitors. *Clin Dev Immunol* 2013, 2013:403280. doi: 10.1155/2013/403280.
23. Almeida C, Silveira M, Araujo V, Pires de Lemos LL, de Oliveira Costa J, Reis CAL, et al. Safety of immunosuppressive drugs used as maintenance therapy in kidney transplantation: a systemic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals* 2013, 6(10): 1170-94.
24. Sobiak J, Kamińska J, Glyda M, Duda G, Chrzanowska M. Effect of mycophenolate mofetil on hematological side effects incidence in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2013; 27(4): 407-14.
25. Halim M, Al-Otaibi T, El-Kholy O, Gheith OA, Al-Waheeb S, Szucs G, et al. Active Management of Post-Renal Transplantation BK Virus Nephropathy: Preliminary Report. *Transplant Proc* 2009, 41(7): 2850-2.