

Ocena wczesnych wyników i powikłań po napromienianiu całego ciała (TBI) z zastosowaniem własnej modyfikacji

Anna Skowrońska-Gardas¹, Ryszard Dąbrowski¹, Katarzyna Pędziwiatr¹, Marzanna Chojnacka¹, Marzena Morawska-Kaczyńska¹, Anna Semaniak¹, Agnieszka Tomaszewska², Tigran Torosian², Małgorzata Rokicka², Piotr Rzepecki³, Anna Danek¹

Wprowadzenie. Napromienianie całego ciała (TBI) jest ustaloną procedurą, stanowiącą część przygotowania pacjenta przed przeszczepem szpiku kostnego (BMT). Stosowane są różne techniki, a każdy ośrodek opracowuje własne rozwiązania. Celem naszej pracy jest przedstawienie metody TBI stosowanej w naszym Zakładzie oraz ocena wyników leczenia, z uwzględnieniem jego wczesnej i późnej toksyczności.

Materiał i metody. Od listopada 2000 r. do sierpnia 2004 r. w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie leczono 23 pacjentów z zastosowaniem frakcjonowanego napromieniania całego ciała. Chemioterapia oraz przeszczep szpiku były przeprowadzane w oddziałach hematologii. Wszystkich pacjentów napromieniano dawką całkowitą 12 Gy w 6 frakcjach w czasie 3 dni. Dawki na płuca nie przekraczały 11 Gy. W stosunku do wcześniej stosowanego schematu napromieniania wprowadzono następujące zmiany: podwyższono energię wiązki fotonów do 15 MV; zrezygnowano z dopromieniania ściany klatki piersiowej elektronami, decydując się na podanie dawki 11 Gy na płuca; zastosowano w wiązkiach bocznych indywidualny bolus – kompensator płuc, częściej stosowano małe pola dopromieniające śródpiersie i nogi, wprowadzono obliczanie dawek monitorowych na bazie podstawowych danych dozymetrycznych.

Wyniki. Średni okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Obecnie żyje 17 z 23 pacjentów, w tym 16 bez nawrotu. Bezpośrednia toksyczność leczenia była niska. Wczesne powikłania zaobserwowano w okresie do 6 miesięcy po przeszczepie u 11 pacjentów. Dla 4 pacjentów powikłania te były śmiertelne. Późne powikłania obserwowano u 10 pacjentów, w tym przewlekły zespół GVHD i zaburzenia hormonalne. Tylko u jednego pacjenta stwierdzono objawy zaćmy i u jednego zespół Lhermitte'a. Jeden pacjent zmarł z powodu niewydolności wątroby.

Wnioski. Wyniki leczenia i odsetki powikłań u pacjentów, którzy przebyli napromienianie całego ciała w naszym Zakładzie, są zgodne z wynikami publikowanymi przez innych autorów. Uważamy, że nasza zmodyfikowana metoda TBI jest bezpieczna i dobrze tolerowana.

Słowa kluczowe: napromienianie całego ciała, powikłania

Napromienianie całego ciała (*total body irradiation*, TBI) jest ustaloną procedurą przeprowadzaną jako część przygotowania chorych ze złośliwymi schorzeniami hematologicznymi do przeszczepu szpiku kostnego (*bone marrow transplantation*, BMT). TBI stosowane jest od późnych lat siedemdziesiątych. Początkowo przeprowadzane było techniką jednofrakcyjną, co wiązało się ze stosunkowo częstym występowaniem zarówno wczesnych jak i późnych powikłań. Lepsze zrozumienie procesów immunologicznych pozwoliło poprawić wyniki leczenia, a dzięki do-

konaniom z zakresu radiobiologii, TBI z zastosowaniem jednej frakcji zastąpiono radioterapią frakcjonowaną. Do dnia dzisiejszego TBI prowadzone jest z zastosowaniem bardzo różnych technik napromieniania i metod frakcjonowania, a co więcej – nie ma zgodności co do optymalnej metody prowadzenia TBI. W związku z tym każdy ośrodek wypracowuje własne rozwiązania [1].

Przeszczep szpiku to skomplikowana procedura medyczna wiążąca się z wczesną i późną toksycznością częściowo wynikającą z napromieniania całego ciała. Przykładami tego mogą być takie powikłania, jak: śródmiąższowe zapalenie płuc, zaćma oraz – rzadziej – zaburzenia ze strony gruczołu tarczowego, nerek czy wątroby [2].

W praktyce naszego Zakładu TBI ma długą historię. Pierwsze napromienianie całego ciała przeprowadziliśmy w 1983 roku, stosując jednorazowo wysoką dawkę 10 Gy [3, 4]. W 1997 roku sposób frakcjonowania dawek uległ zmianie. W okresie 1997-2000 stosowaliśmy TBI, ograniczając dawkę na płuca do 9 Gy. Wymagało to uzupełnia-

¹ Zakład Teleradioterapii I
Klinika Onkologii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

² Klinika Hematologii i Onkologii
Akademia Medyczna w Warszawie

³ Oddział Przeszczepiania Szpiku Kostnego
Wojskowa Akademia Medyczna w Warszawie

jącego napromieniania ściany klatki piersiowej wiązką elektronów. Przestrzegaliśmy również, aby podczas trwania napromieniania moc dawki w punkcie referencyjnym nie przekroczyła 0,15 Gy/min. W listopadzie 2000 roku wprowadziliśmy nową technikę TBI ze zwiększeniem dawki na tkankę płucną.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie stosowanej w naszym Zakładzie zmodyfikowanej metody TBI oraz omówienie wstępnych wyników ze szczególnym uwzględnieniem wczesnej i późnej toksyczności.

Materiał i metody

W okresie od listopada 2000 do sierpnia 2004 na terenie Zakładu Radioterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie frakcjonowane napromienianie całego ciała przeprowadzono u 23 chorych.

Indukcyjna chemioterapia oraz przeszczep szpiku wykonywane w Klinice Hematologii i Onkologii Akademii Medycznej w Warszawie (17 chorych), w Zakładzie Przeszczepów Szpiku Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie (5 chorych) oraz w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (1 chory).

Charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tabeli I.

Chemioterapia indukcyjna

U 5 chorych zastosowano etopozyd w dawce 2500 mg w ciągu jednego dnia, jednemu choremu przed TBI podano wysoką dawkę cyklofosfamid. Siedemnastu chorych otrzymało etopozyd (40 mg/kg masy ciała – m.c.) oraz cyklofosfamid 60 mg/kg m.c. po TBI.

Radioterapia

Wszyscy pacjenci zostali napromienieni całkowitą dawką 12 Gy w 6 frakcjach w ciągu 3 kolejnych dni. Na punkt referencyjny, który znajdował się w centralnej części jamy brzusznej, planowano dawkę 12 Gy. Dawka na płuca nie przekraczała 11 Gy.

Radioterapię prowadzono przy użyciu wiązek fotonów o energii 15 MV. Stosowano kombinacje pól przeciwległych:

Tab. I. Charakterystyka chorych

Tab. I. Charakterystyka chorych	
Płeć	
Mężczyźni	14
Kobiety	9
Wiek	
<18	1
19-30	10
>30	12
Rozpoznanie	
ALL	17
AML	3
CHL	2
NHL	1
Leczenie	
Pierwotne	16
Wtórne	7
Typ przeszczepu szpiku	
Autogeniczny	5
Allogeniczny	18
Dawca spokrewniony	14
Dawca niespokrewniony	4

dwa boczne pola we frakcjach 1, 3 i 5 oraz pola przód-tył i tył-przód we frakcjach 2 i 4. W Tabeli II podsumowano przebieg TBI. We frakcjach 2, 4 stosowano osłony płuc. Napromienianie bez osłon płuc przeprowadzono w warunkach zwiększonej odległości źródło-pacjent (SSD ok. 350 cm) przy zastosowaniu poziomych wiązek obejmujących całego pacjenta. W wiązkach tych stosowano filtry, które poprawiały jednorodność dawki i zmniejszały moc dawki podczas napromieniania do wartości poniżej 0,13 Gy/min. W polach bocznych stosowano płyty z metapleksu o grubości 2-3 cm jako kompensatory głowy. Dodatkową kompensację w obszarze płuc zapewniało ramię pacjenta, na którym umieszczano indywidualnie dobrany bolus. Bolus projektowano, wykorzystując zdjęcia portalowe; odpowiadał on kształtem widocznemu zarysowi płuca.

W polu przednim frakcji nr 2 oraz w polu tylnym frakcji nr 4 stosowano indywidualne osłony płuc, które redukowały dawkę na płuca o co najmniej 10%. Osłony wykonane były z warstw ołowiu o grubości 4-6 mm. Podczas napromieniania z osłonami pacjent leżał na plecach (frakcja 2) lub na brzuchu (frakcja 4). W tym przypadku odległość SSD wynosiła około 140 cm i aby

Tab. II. Podsumowanie ułożenie pacjenta i parametrów wiązek podczas TBI

Frakcja	Wiązka	Kąt ramienia	SSD	Ułożenie chorego	Modyfikatory wiązki	Zakres pól
1, 3, 5	1	90	≈350	Na plecach, lewy bok do wiązki, nogi zgięte w kolanach	Filtr nr 1, spoiler, bolus - kompensator płuc i głowy	Całe ciało
	2			Na plecach, prawy bok do wiązki, nogi zgięte w kolanach		
	3	-22,6		≈150		
2	4	0	≈140		Spoiler	Brzuch i uda
	5	22,6	≈150		Filtr nr 2, spoiler	Podudzia
	6	90	≈350	Na boku, tyłem do wiązki, nogi wyprostowane	Filtr nr 2, spoiler	Ciało bez podudzi
	7	0	100	Na brzuchu	Spoiler	Podudzia
4	3	-22,6	≈150	Na brzuchu	Filtr nr 2, spoiler, osłony płuc	Głowa i klatka piersiowa
	4	0	≈140		Spoiler	Brzuch i uda
	5	22,6	≈150		Filtr nr 2, spoiler	Podudzia
6	6	90	≈350	Na boku, przodem do wiązki, nogi wyprostowane	Filtr nr 2, spoiler	Ciało bez podudzi
	7	0	100	Na plecach	Spoiler	Podudzia
6	Opcjonalnie, w zależności od wyników pomiarów <i>in vivo</i> , dawki na płuca podczas frakcji 1-5					

objąć całe ciało pacjenta zastosowano łączenie trzech pól. Pole brzuszne realizowano przy pionowym ustawieniu ramienia akceleratora, a pozostałe dwa pola z kątem ramienia wystarczającym do skompensowania rozbieżności wiązek. Pola skośne modyfikowano filtrami, które wyrównywały profil dawki. Moc dawki dla tych pól wynosiła około 1,1 Gy/min, z wyjątkiem kilku pierwszych chorych, których napromieniano we wszystkich frakcjach niską mocą dawki. Zdecydowano się podwyższyć moc dawki dla pól z osłonami, by skrócić czas napromieniania, a tym samym zmniejszyć ryzyko poruszenia się chorych. Napromienianie z podwyższoną mocą dawki dotyczyło dawki 2-4 Gy przy dawce całkowitej 12 Gy.

W przypadku każdego pola stosowano płyty z metapleksu o grubości 2 cm (spoiler), które umieszczano w bezpośredniej bliskości chorego, aby zapobiec niedopromienieniu skóry.

Decyzję o sposobie realizacji napromieniania we frakcji nr 6 podejmowano na podstawie wyników pomiarów *in vivo* dawek na płuca prowadzonych podczas pierwszych pięciu frakcji. Frakcja 6 podawana była z zastosowaniem pól bocznych bez osłon bądź też pól AP-PA z osłonami. W celu zapewnienia jednorodności rozkładu dawki podawano dodatkowe dawki 0,5-1,5 Gy, stosując małe pola AP-PA na obszar śródpiersia, jak również w niektórych przypadkach na obszar miednicy lub kończyn dolnych.

Wprowadzenie TBI było poprzedzone wykonaniem szczegółowych pomiarów dozymetrycznych dużych pól w warunkach takich jak podczas TBI. Jednostki monitorowe były obliczane dla każdego pola dla dawki 1 Gy w punkcie referencyjnym w oparciu o pomiary SSD, wymiary chorego oraz podstawowe dane dozymetryczne. Dawki w punkcie referencyjnym, dawki na głowę, płuca, kończyny dolne i śródpiersie były również oceniane na podstawie pomiarów dawek wejściowych i wyjściowych z zastosowaniem detektorów typu MOSFET (*metal oxide semiconductor field-effect transistor*) lub spieków termoluminescencyjnych (TLD), jak również dla punktu referencyjnego z zastosowaniem komór jonizacyjnych.

W oparciu o powyższe pomiary przeprowadzano również drobne korekty procesu napromieniania dla indywidualnych pacjentów, np. modyfikowano grubość bolusów i kompensatorów. Miało to na celu zapewnienie jak najbardziej jednorodnego rozkładu dawki w całym ciele.

Wyniki pomiarów dozymetrycznych prowadzonych *in vivo* z zastosowaniem komór jonizacyjnych pozostawały w zgodzie z wyliczeniami dawki w punkcie referencyjnym. Odchylenie standardowe różnic dawek wyznaczone dla 185 pomiarów wynosiło 2,4%, co oznacza, że w 95% przypadków różnica pomiędzy dawkami obliczonym i dawkami zmierzonymi nie przekraczała 5%.

Stosowaną w naszym Zakładzie technikę TBI ocenialiśmy na przestrzeni kilku lat. Wprowadzone do niej modyfikacje można podsumować następująco: zmiana energii fotonów z 6 MV na 15 MV; zwiększenie akceptowalnej dawki na płuca z 9 Gy do 11 Gy; zastosowanie w polach bocznych indywidualnie dobieranych bolusów jako kompensatorów płuc; częstsze dopromienianie obszaru śródpiersia i kończyn dolnych przy użyciu małych pól; obliczanie jednostek monitorowych na podstawie danych dozymetrycznych. Jednocześnie odstąpiliśmy od napromieniania ściany klatki piersiowej elektronami.

Decydując się na zmianę energii fotonów oraz na zastosowanie małych pól AP-PA w obrębie śródpiersia czy też kończyn dolnych, kierowaliśmy się zamiarem zwiększenia stopnia jednorodności dawki. Bolusy w obrębie pól bocznych wprowadziliśmy w celu zmniejszenia dawki na płuca z jednoczesnym zachowaniem wyższych dawek na przednią i tylną powierzchnię ściany klatki piersiowej. W wyniku zaakceptowania zwiększonych dawek na płuca można było zrezygnować ze stosowania boostu elektronów na ścianę klatki piersiowej.

W celu poprawy jednorodności dawki wprowadziliśmy również pewne drobne zmiany techniczne. Na przykład zaprojektowane zostały odpowiednie filtry stosowane w przypadku pól skośnych. Podczas napromieniania z pól AP i PA chorzy leżeli wy-

prostowani na boku. W przypadku kończyn dolnych konieczne było zazwyczaj napromienianie z pól dodatkowych. Poprzednio pacjenci leżeli ze zgiętymi nogami i napromieniani byli tylko z jednego pola, w związku z czym podczas tej frakcji dawka na kończyny dolne była znamienne niższa, co znajdowało potwierdzenie w pomiarach dozymetrycznych *in vivo*.

W przypadku 16 chorych w okresie od 1 do 12 miesięcy przed TBI przeprowadzono profilaktyczne lub terapeutyczne napromienianie całego mózgu, zależnie od stosowanych protokołów postępowania. U 16 chorych TBI przeprowadzono jako leczenie pierwotne, podczas gdy w przypadku 7 pacjentów TBI zastosowano jako metodę leczenia wznowy.

Ocena działań ubocznych

Przeprowadziliśmy ocenę wszelkich objawów ubocznych mogących pozostawać w jakimkolwiek związku z TBI. Bezpośrednia toksyczność oceniana była przed podaniem każdej kolejnej frakcji (dwa razy dziennie). Wczesne działania niepożądane definiowano jako wszelkie powikłania zaobserwowane w okresie do 6 miesięcy od przeszczepu szpiku.

Za późne działania niepożądane uznawaliśmy wszystkie powikłania zaobserwowane później niż w 6 miesięcy po napromienianiu; obejmowały one w szczególności powikłania płucne. Objawy kliniczne powikłań ze strony płuc oraz zmiany stwierdzone w obrazie radiologicznym klasyfikowane były według skali zaproponowanej przez Lohra [5] (Tab. III). Zaburzenia czynności nerek oceniane były na podstawie stwierdzonego w 6 miesięcy po zakończeniu napromieniania poziomu mocznika i kreatyniny w surowicy. Powikłania oczne, a w szczególności zaćma, oceniane były w toku badania okulistycznego przeprowadzanego po upływie 6 miesięcy od leczenia. Ocenialiśmy również inne powikłania, takie jak niedomogi hormonalne, kserostomia i allopekksja.

Tab. III. Późne powikłania ze strony płuc (wg skali Lohra)

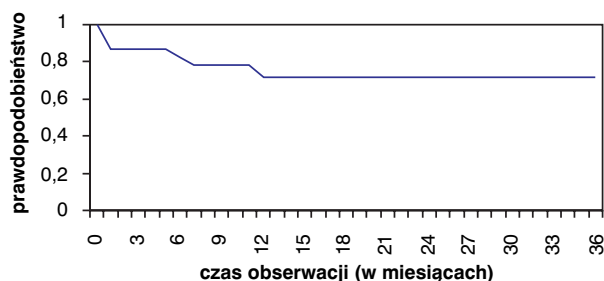
Stopień	Charakterystyka
1	Bez powikłań płucnych, brak zmian w obrazie RTG
2	Powikłania płucne/Zmiany w RTG – minimalne znaczenie kliniczne
3	Ciężkie powikłania płucne
4	Śmiertelne powikłania płucne

Dane dotyczące przeżycia analizowano z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera; ze względu na nieliczną grupę chorych odstąpiliśmy od wykonywania innych analiz statystycznych.

Wyniki

Okres obserwacji zakończono z dniem 30 marca 2005 roku. Mediana okresu obserwacji wyniosła 12 miesięcy (zakres: 5 dni – 52 miesiące). W chwili obecnej 17 chorych pozostaje przy życiu, w tym 16 bez cech wznowy. Sześciu chorych zmarło – pięciu z powodu powikłań leczenia i jeden w mechanizmie nawrotu choroby i powikłań po powtórny przeszczepie szpiku. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia przedstawiono na Rycinie 1.

W przypadku chorych, u których TBI wykonywane było jako leczenie pierwotne, przeżycia bez powikłań były znamienne częstsze niż w przypadku chorych leczonych z powodu wznowy ($p=0,046$).



Ryc. 1. Całkowite przeżycie po TBI

Toksyczność bezpośrednia

Objawy obserwowane podczas napromieniania obejmowały przede wszystkim niewielkiego stopnia nudności i wymioty u 12 chorych. Łagodna kserostomia (suchość w ustach, niewielkiego stopnia powiększenie ślinianek oraz zaburzenia smaku) wystąpiła u 11 chorych. Dwie osoby zgłaszały zaburzenia żołądkowo-jelitowe pod postacią utraty apetytu i biegunki o miernym nasileniu. Podsumowując, można stwierdzić, że tolerancja TBI była dobra.

Wczesne powikłania

W ciągu pierwszych sześciu miesięcy po przeszczepie obserwowane były u 11 chorych. Obejmowały one śródmiąższowe zapalenie płuc stwierdzone w 2 przypadkach, zapalenie przełyku (1 przypadek), małopłytkowość (2 przypadki), krwotoczne zapalenie błony śluzowej pęcherza (2 przypadki) oraz ostrą reakcję typu *graft vs host* (*graft versus host disease*, GVHD) (6 przypadków). Powikłania te okazały się śmiertelne dla czterech chorych. Jeden z nich zmarł w ciągu 5 dni z powodu bezpośrednich powikłań po przeszczepie. Dwóch chorych zmarło po upływie miesiąca – jeden z powodu niewydolności wielonarządowej, a drugi z powodu zakażenia wirusem cytomegalii. Czwarty chory rozwinął ostrą postać GVHD i zmarł wśród objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherzyków płucnych oraz infekcji grzybiczej 6 miesięcy po przeszczepie.

Powikłania późne

Na skutek powikłań późnych zmarł tylko jeden spośród leczonych chorych. Zgon spowodowany był zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B ze współwystępującą niewydolnością wątroby.

W grupie 16 chorych, którzy przeżyli sześć miesięcy bez cech wznowy, późne powikłania obserwowano u 10 osób. U 13 chorych nie stwierdzono zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, w przypadku pozostałych 3 nie udało się uzyskać radiogramów klatki piersiowej, ale nie obserwowaliśmy u nich żadnych objawów jakichkolwiek patologii płucnych. Wszyscy oni zostali zakwalifikowani jako I stopień wg klasyfikacji Lohra. Zaledwie jeden chory prezentuje pierwsze objawy zaćmy, co zostało potwierdzone w badaniu okulistycznym 36 miesięcy po leczeniu. W trzech przypadkach stwierdzono podwyższo-

ne stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, ale wszyscy ci chorzy otrzymali cyklosporynę. Wszystkie pacjentki, które żyją bez cech wznowy (5), zgłaszają zaburzenia czynności jajników związane z objawami przedwczesnej menopauzy.

W przypadku 3 chorych utrzymuje się uporczywa suchość błony śluzowej jamy ustnej, w przypadku dwóch – allopeksja. Jeden z pacjentów zgłaszał objawy pod postacią „prądów” wzdłuż kręgosłupa, określonych jako zespół Lhermitte’a. Objawy te miały charakter łagodny i przejściowy.

Sześciu chorych po przeszczepie allogenicznym funkcjonuje z objawami przetrwałej GVHD.

Dyskusja

W celu przeprowadzenia napromieniania całego ciała stosowane były różne schematy napromieniania i frakcjonowania. Wynikało to z różnych możliwości sprzętowych oraz różnych protokołów. Ogólnie można stwierdzić, że toksyczność leczenia uzależniona była od całkowitej dawki, metody frakcjonowania dawek oraz czynników osobniczych i technik przeszczepiania [2, 6, 7].

W grupach liczących wielu chorych przeżycie całkowite i przeżycie bez cech choroby sięgające 3-5 lat spotyka się, wg relacji różnych autorów, u około 50-70% pacjentów [8-10]. Wyniki te różnią się w zależności od rozpoznania, zastosowanego leczenia (pierwsze zachorowanie lub wznowa), wieku chorych itd. Wyniki uzyskane przez nas – odpowiednio 74% i 70% – są zgodne z wynikami publikowanymi w piśmiennictwie.

W trakcie frakcjonowanego napromieniania całego ciała obserwowaliśmy niewiele przypadków bezpośredniej toksyczności. Dominowały takie objawy, jak niezbyt nasilone nudności i wymioty oraz kserostomia, które stwierdzaliśmy u około 50% chorych. Biegunka wystąpiła zaledwie u 8% chorych. Wyniki te są zgodne z wynikami publikowanymi przez innych autorów [11].

Wczesne i późne objawy uboczne związane są z zastosowanym leczeniem cytotoksycznym (indukcyjną chemioterapią i radioterapią) oraz z samym przeszczepem. Ostra reakcja typu GVHD to zespół obejmujący takie objawy, jak zapalenie skóry, zapalenie wątroby oraz stan zapalny jelit. Pojawia się ona w ciągu 100 dni po przeszczepie allogenicznym. Współistnienie śródmiąższowego zapalenia płuc związane jest ze stopniem nasilenia reakcji GVHD. Przewlekła GVHD, pojawiająca się później niż w 100 dni po przeszczepie allogenicznym, przebiega zazwyczaj z zajęciem wielu narządów (skóra, wątroba, płuca, oczy i przewód pokarmowy) i ma charakter schorzenia autoimmunologicznego [1].

Czworo spośród leczonych przez nas chorych zmarło z powodu wczesnych powikłań związanych bezpośrednio z samym przeszczepem.

Napromienianie całego ciała może również powodować powikłania późne. Jednym z najistotniejszych jest śródmiąższowe zapalenie płuc. Wśród powodów jego wystąpienia u chorych z przeszczepem allogenicznym jest reakcja GVHD. U chorych, u których toczy się proces

GVHD, częstość występowania śródmiąższowego zapalenia płuc sięga nawet 25% i często powoduje zejścia śmiertelne (20%) [12].

U pacjentów po autogenicznym przeszczepie szpiku częstość występowania śródmiąższowego zapalenia płuc nie przekracza 20% i waha się w zależności od mocy dawki napromieniania podanej w trakcie TBI i od wieku chorych [5, 9]. W celu zapobieżenia powikłaniom płucnym w wielu ośrodkach stosuje się indywidualnie wykonywane osłony pól płucnych, a dawkę na tkankę płucną ogranicza się do 9 Gy [2, 9, 10, 13-15]. Niektórzy autorzy opisują rzadkie występowanie powikłań płucnych nawet po wyższych dawkach, sięgających 12-13 Gy [5, 7, 16].

Jeśli dawka na tkankę płucną zostanie ograniczona do 9 Gy, konieczne staje się dopromienienie ściany klatki piersiowej wiązkami elektronów. Energia elektronów musi być wystarczająco wysoka, aby objąć żebra. Elektrony mogą wnikać głęboko w płuca, likwidując w znacznej mierze efekt ich ochrony. Napromienianie ściany klatki piersiowej wiązką elektronów jest szczególnie trudne u kobiet ze względu na tkankę piersi.

W naszym materiale, pomimo zastosowania na pola płucne wyższych dawek – rzędu 10-11 Gy, tylko w dwóch przypadkach obserwowaliśmy objawy śródmiąższowego zapalenia płuc podczas pierwszych sześciu miesięcy po przeszczepie. U pozostałych chorych nie wystąpiły powikłania płucne, co potwierdziliśmy badaniami radiologicznymi. Ze względu na bardzo niski odsetek powikłań płucnych uznaliśmy stosowaną przez nas metodę napromieniania całego ciała za bezpieczną.

Napromienianie całego ciała może również powodować pewne późne powikłania narządowe, takie jak ząca lub niewydolność wątroby. W dwa lata po zakończeniu leczenia lub później ząca rozpoznawana jest u 20-30% chorych po TBI. Całkowite skumulowane ryzyko wystąpienia zący w ciągu 15 lat po napromienianiu całego ciała przekracza 50% [17]. Przeprowadzanie TBI z zastosowaniem techniki jednej frakcji niesie za sobą wyższe ryzyko wystąpienia zący niż technika frakcjonowana [2, 17, 18]. W naszym materiale początkowe objawy zący stwierdziliśmy tylko u jednego chorego, ale okres obserwacji jest jeszcze nadal bardzo krótki.

Ryzyko wystąpienia niewydolności nerek spowodowanej TBI jest stosunkowo niewielkie. Borg i wsp. zaobserwowali tylko jeden przypadek popromiennego zapalenia nerek w ciągu pierwszych 24 miesięcy po napromienianiu całego ciała w grupie 59 chorych [19]. W naszym materiale u 3 chorych stwierdziliśmy podwyższony poziom mocznika i kreatyniny w surowicy, ale miało to zapewne związek z przyjmowaniem cyklosporyny.

Niedomogi płciowe są częstym odległym powikłaniem zarówno chemio-, jak i radioterapii, przy czym jajniki są bardziej podatne na napromienianie niż jądra [6]. Wszystkie leczone przez nas kobiety obserwowały zaburzenia czynności jajników o charakterze przedwczesnej menopauzy.

Wywołane napromienianiem uszkodzenie rdzenia kręgowego opisane zostało jako niespodziewane powikłanie TBI, allogenicznego przeszczepu szpiku oraz na-

promieniania śródpiersia [20]. W jednym przypadku obserwowaliśmy cechy zespołu Lhermitte'a, ale miały one charakter łagodny i przejściowy. Pacjent z zespołem Lhermitte'a poddany został również profilaktycznemu naświetlaniu całego mózgu.

Podsumowując, można stwierdzić, że uzyskane przez nas w toku napromieniania całego ciała wyniki leczenia i odsetek obserwowanych powikłań są zbliżone z wynikami opisywanymi przez innych autorów. Wnioskujemy zatem, że wypracowana przez nas metoda napromieniania całego ciała jest bezpieczna i wydaje się być dobrze tolerowana, ale konieczny jest dłuższy okres obserwacji chorych.

Doc. dr hab. med. Anna Skowrońska-Gardas

Zakład Teleradioterapii I
Klinika Onkologii
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa
e-mail: agardas@coi.waw.pl

Piśmiennictwo

- Shank B. Total body irradiation. In: S. Leibel, T. Phillips (red.). *Textbook of Radiation Oncology*. I wyd. WB. Sanders Company; 1998, s. 253-75.
- Thomas O, Mahè MA, Campion L i wsp. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 49: 125-31.
- Kukulowicz P, Czerwińska M, Gajewski R i wsp. Przeszczepienie szpiku po przygotowaniu chemioterapią i napromienianiu całego ciała. II. Technika i dozymetria napromieniania całego ciała. *Nowotwory* 1986; 36: 257-68.
- Sulek K, Klos M, Jarczewska M i wsp. Przeszczepienie szpiku po przygotowaniu chemioterapią i napromienianiu całego ciała. III. Opis przypadku. *Nowotwory* 1986; 36: 280-7.
- Lohr F, Wenz F, Schraube P i wsp. Lethal pulmonary toxicity after autologous bone marrow transplantation / peripheral blood stem cell transplantation for hematological malignancies. *Radiother Oncol* 1998; 48: 45-51.
- Socić G, Salooja N, Cohen A i wsp. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 3373-3385.
- Tait R, Burmett A, Path F i wsp. Subclinical pulmonary function defects following autologous and allogeneic bone marrow transplantation: relationship to total body irradiation and graft-versus-host disease. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1991; 20: 1219-27.
- Gopel R, Ha Ch, Tucker S i wsp. Comparison of two total body irradiation fractionation regimes with respect to acute and late pulmonary toxicity. *Cancer* 2001; 92: 1949-58.
- Ozsahin M, Belkacemi Y, Pene F i wsp. Interstitial pneumonitis following autologous bone-marrow transplantation conditioned with cyclophosphamide and total-body irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 34: 71-7.
- Ozsahin M, Pène F, Touboul E i wsp. Total-body irradiation before bone marrow transplantation. Results of two randomized instantaneous dose rates in 157 patients. *Cancer* 1991; 69: 2853-65.
- Bucholi A, Feyer P, Grall J i wsp. Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother Oncol* 2000; 54: 157-62.
- Morgan T, Falk P, Kogut N i wsp. A comparison of single dose and fractionated total-body irradiation on the development of pneumonitis following bone marrow transplantation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 36: 61-6.
- Malicki J, Kierzkowski J, Kosicka G i wsp. Obliczenie i weryfikacja pomiarowa rozkładów dawki w pacjencie poddanym frakcjonowanemu napromienianiu całego ciała. *Nowotwory* 1995; 45: 39-45.
- Malicki J, Wachowiak J, Kosicka G i wsp. Rozkłady dawek oraz wczesne wyniki leczenia u chorych z ostrą białaczką poddanych frakcjonowanemu

- napromienianiu całego ciała przed allogeniczną transplantacją szpiku kostnego. *Nowotwory* 1996; 46: 731-6.
15. Kawa-Iwanicka A, Dybek M, Iwanicki i wsp. The technique of total body irradiation applied at the Leszczyński Memorial Hospital. *Rep Pract Oncol Radiother* 2002; 7: 53-60.
 16. Chen C, Abraham R, Tsang R i wsp. Radiation associated pneumonitis following autologous stem cell transplantation: predictive factors, disease characteristics and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 27: 177-182.
 17. Zierhut D, Lohr F, Schraube P i wsp. Cataract incidence after total-body irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 46: 131-135.
 18. Aristei C, Alessandro M, Santucci A i wsp. Cataracts in patients receiving stem cell transplantation after conditioning with total body irradiation. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 29: 503-507.
 19. Borg M, Hughes T, Horvath N i wsp. Renal toxicity after total body irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 54: 1165-1173.
 20. Schwatz D, Schechter G, Seltzer S i wsp. Radiation myelitis following allogenic stem cell transplantation and consolidation radiotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 26: 1355-9.

Otrzymano: 17 października 2005 r.

Przyjęto do druku: 16 stycznia 2006 r.