

Magdalena Szymanik, Patryk Domarecki, Jacek Rutkowski, Krystyna Serkies

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

# Martwica popromienna rdzenia kręgowego po hipofrakcjonowanej radioterapii przerzutów raka piersi do kręgosłupa — opis przypadku

Radiation-induced myelopathy after hypofractionated radiotherapy in women with spinal metastases from breast cancer — a case report

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Szymanik M, Domarecki P, Rutkowski J, Serkies K. Radiation-induced myelopathy after hypofractionated radiotherapy in women with spinal metastases from breast cancer — a case report. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 292–294.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Lek. Jacek Rutkowski

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii

Gdański Uniwersytet Medyczny

e-mail: [ruten@gumed.edu.pl](mailto:ruten@gumed.edu.pl)

## STRESZCZENIE

Hipofrakcjonowana radioterapia, najczęściej z podaniem dawki 8 Gy jednorazowo lub 20 Gy w 4–5 frakcjach, pozostaje standardową formą leczenia przerzutów zlokalizowanych w układzie kostnym, w tym w kręgosłupie. Schematy te są również stosowane w przypadkach powtórnego napromieniania. Zastosowanie wyższych dawek frakcyjnych obarczone jest podwyższonym ryzykiem poważnych powikłań popromiennych, których różnicowanie z miejscowym postępem nowotworu może być trudne. W pracy przedstawiono 55-letnią chorą z rozsiewem kostnym raka piersi z narastającymi objawami neurologicznymi, skierowaną po upływie 14 miesięcy od podania dawki 20 Gy w 4 frakcjach na obszar kręgosłupa Th6–10 na powtórne napromienianie tej okolicy. W przeprowadzonym wówczas badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) stwierdzono obszary wzmocnienia, sugerujące postęp miejscowy nowotworu. Z powodu pogarszającego się stanu ogólnego chorej zrezygnowano z ponownej radioterapii. Chora zmarła w wyniku układowej grzybicy. W badaniu pośmiertnym, oprócz rozsiewu choroby podstawowej, stwierdzono rozległą martwicę popromienną rdzenia kręgowego w napromienionym odcinku kręgosłupa, bez obecności nowotworu w tym obszarze.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, przerzuty kostne, hipofrakcjonowana radioterapia, powtórne napromienianie

## ABSTRACT

Hypofractionated radiotherapy, with a single dose of 8 Gy or 20 Gy given in 4–5 fractions, remains a standard treatment of bone metastasis, including spine lesions. Hypofractionated radiotherapy is also used during re-irradiation. These schedules are associated with an increased risk of severe complications and their differentiation from local tumour progression can be difficult. We describe a 55-year-old female with breast cancer who underwent palliative radiotherapy with a dose of 20 Gy in four fractions to the Th6–Th10 spine levels. After four months the patient was referred for re-irradiation due to progression of neurological symptoms. MRI examination suggested local tumour progression. Due to rapid deterioration she did not receive re-irradiation, and died due to systemic fungal infection. Autopsy revealed extensive radiation myelopathy in previously irradiated thoracic spine, without the presence of cancer at the site.

**Key words:** breast cancer, bone metastases, hypofractionated radiotherapy, re-irradiation

## Wstęp

Rak piersi jest w większości krajów świata, w tym w Polsce, najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet. W jego przebiegu często dochodzi do rozsiewu w układzie kostnym. Typową lokalizacją przerzutów do kości jest szkielet osiowy, w tym kręgosłup [1]. Paliatywna radioterapia, obok chirurgii, stanowi standardową formę miejscowego leczenia przerzutów kostnych. Poza działaniem przeciwbólowym zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań, w tym neurologicznych związanych z obecnością masy guza i deformacją tkanek wynikającą z destrukcji kostnej, a w niektórych przypadkach przedłuża również życie chorych [2].

W paliatywnej radioterapii przerzutów kostnych stosuje się hipofrakcjonowane schematy, najczęściej z podaniem jednorazowej dawki 8 Gy lub dawki 20–25 Gy w 4–5 frakcjach [3]. Za ich stosowaniem przemawiają krótki czas leczenia, mniejsza uciążliwość dla chorych oraz aspekty ekonomiczne. Porównywalną skuteczność przeciwbólową jednorazowej dawki 8 Gy i 20 Gy w 5 frakcjach w rozsiewie kostnym potwierdzono w badaniach z randomizacją [4, 5]. Hipofrakcjonowaną radioterapię stosuje się również w przypadkach miejscowej progresji nowotworu w uprzednio napromienianym obszarze [6]. Zastosowanie wyższej od konwencjonalnej (2–2,5 Gy) dawki frakcyjnej obarczone jest podwyższonym ryzykiem powikłań, w szczególności w odniesieniu do tkanek o niskim współczynniku  $\alpha/\beta$ , do których należy rdzeń kręgowy (przyjmuje się, że  $\alpha/\beta$  dla tego narządu, zależnie od odcinka, wynosi 1–2 Gy).

Odróżnienie zmian popromiennych od miejscowego postępu nowotworu w uprzednio napromienianym obszarze bywa trudne. W pracy przedstawiono przypadek chorej zakwalifikowanej do powtórnego napromieniania przerzutowego guza w piersiowym odcinku kręgosłupa, który w badaniu autopsyjnym okazał się martwicą po uprzedniej paliatywnej hipofrakcjonowanej radioterapii.

## Opis przypadku

55-letnia chora na przewodowego raka piersi z przerzutami do kości została przyjęta do Kliniki Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w październiku 2013 roku w celu powtórnego napromieniania przerzutów do kręgosłupa. Chora nie podawała istotnych schorzeń współistniejących. W styczniu 2012 roku wykonano u niej amputację prawej piersi z powodu raka pT2N1M0, a następnie otrzymała uzupełniającą hormonoterapię, podczas której rozpoznano rozsiew do kości. We wrześniu 2012 roku chorą poddano paliatywnej radioterapii na obszar piersiowego odcinka kręgosłupa (Th6–Th10; pole 6 cm × 10 cm) w dawce 20 Gy w 4 frakcjach (1 frakcja na dobę) specyfikowanej

na głębokości 9 cm od skóry, z zastosowaniem techniki 2D i pojedynczej wiązki fotonów o energii 6 MV. Przy przyjęciu w celu ponownej radioterapii stan chorej był średnio ciężki, obecne były objawy zapalenia płuc. W wywiadzie kobieta podawała nasilające się od 2 miesięcy opasujące bóle jamy brzusznej z promieniowaniem do kończyn dolnych oraz występujące od 2 tygodni zaburzenia kontroli oddawania moczu i stolca. Z tych powodów otrzymywała deksametazon, ostatnio w dawce dziennej 24 mg. W badaniu neurologicznym stwierdzono symetryczne sznurowe zaburzenia czucia od poziomu około Th6, głównie w odcinkach proksymalnych, osłabienie siły mięśniowej oraz objawy piramidowe obu kończyn dolnych. Wskazywały one na zespół (częściowej) poprzecznej przerwy rdzenia, prawdopodobnie na poziomie Th6. Badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykazywało liczne lityczno-sklerotyczne ogniska w trzonach kręgów odcinka piersiowego i lędźwiowego kręgosłupa, bez zmiany ich wysokości. W obrazach T2-zależnych obserwowano podwyższenie sygnału rdzenia kręgowego od Th2 do Th11, które mogło odpowiadać zmianom popromiennym. Ponadto widoczny był obszar pasmowatego, długości około 54 mm i szerokości 8 × 9 mm, wzmocnienia pokontrastowego rdzenia na poziomie Th9–10–11, który nie wykazywał nieprawidłowego sygnału w obrazach T1-zależnych przed podaniem dożylnego środka kontrastowego, a budził niepokój wtórnego nacieku. W celu różnicowania nacieku nowotworowego od zmian popromiennych rdzenia wykonano u chorej badanie pozytonowej emisyjnej tomografii połączonej z komputerową tomografią (PET-KT) z podaniem fluorodeoksyglukozy, lecz ze względów technicznych było ono niediagnostyczne.

Równocześnie u chorej rozpoznano zapalenie płuc o etiologii kryptodlakowej. Pomimo wdrożenia celowanego przeciwgrzybiczego i przeciwbakteryjnego leczenia chora zmarła. W badaniu autopsyjnym ujawniono liczne, częściowo grzybicze ropnie płuc, a w wycinkach z rdzenia kręgowego martwicę tkanki nerwowej obejmującą obszar środkowej części odcinka piersiowego, która zajmowała niemal całą powierzchnię przekroju rdzenia. Martwicy towarzyszyło pogrubienie i zeszkliwienie ściany tętniczek wewnątrzrdzeniowych. Wykazano obecność licznych przerzutów w obrębie kości, jajników oraz szpiku kostnego, natomiast nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych w rdzeniu kręgowym.

## Dyskusja

Popromienna martwica rdzenia kręgowego to rzadko występujące poważne powikłanie towarzyszące paliatywnej radioterapii z powodu przerzutów do kręgosłupa [7, 8]. W dobie wydłużającego się czasu przeżycia chorych

na zaawansowanego raka piersi zagadnienie to może nabierać znaczenia [9].

Objawy neurologiczne związane z popromienną martwicą rdzenia mogą wystąpić po upływie od kilku miesięcy do kilku lat od zakończenia radioterapii [10]. Według niektórych autorów czas pojawiania się objawów neurologicznych związanych z martwicą popromienną rdzenia kręgowego jest krótki — od 3 do 8 miesięcy, z medianą 5 miesięcy [9]. Objawy te zwykle narastają w czasie i w zależności od poziomu uszkodzenia obejmują drętwienia i przeczulicę dystalnych części kończyn, dysfunkcję zwieraczy oraz postępujące osłabienie siły mięśniowej, najczęściej prowadzące do para- lub tetraplegii [11].

W patofizjologii popromiennej martwicy rdzenia kręgowego główną rolę odgrywają uszkodzenia komórek śródbłonka naczyniowego oraz oligodendrocytów [12]. Badania prowadzone na rdzeniu szczurów z zastosowaniem konwencjonalnych dawek wykazały utratę mieliny rozpoczynającą się 2 tygodnie po zakończeniu radioterapii i postępującą w ciągu kolejnych miesięcy [12].

Poza wysokością dawki całkowitej i frakcyjnej istnieje szereg czynników związanych z ryzykiem wystąpienia popromiennej martwicy rdzenia kręgowego [13, 14]. Istotne znaczenie ma całkowity czas napromieniania, odstęp czasowy między frakcjami oraz rozległość napromienianego obszaru rdzenia, a także osobnicza i najczęściej niedająca się przewidzieć wrażliwość na promieniowanie. Ryzyko wystąpienia uszkodzeń popromiennych zwiększa współistnienie cukrzycy i chorób naczyniowych, a także jednoczesne stosowanie chemioterapii. Ryzyko martwicy popromiennej rdzenia istotnie wzrasta po przekroczeniu dawki biologicznej EQD2 (*equivalent dose in 2 Gy fraction*) 50 Gy i jest szacowane na 0,2%, 6% i 50% po podaniu jednorazowej dawki EQD2 wynoszącej odpowiednio 50 Gy, 60 Gy i 69 Gy [15]. W przypadku powtórnego napromieniania ryzyko martwicy popromiennej znacznie wzrasta i zależy głównie od sumarycznej dawki biologicznej. Jednocześnie, w związku z zachodzącymi procesami naprawy zmian popromiennych w rdzeniu kręgowym, istotne znaczenie ma czas, jaki upłynął od pierwszego napromieniania. Naprawa ta zachodzi najszybciej w pierwszych 8 tygodniach po napromienianiu; około 50% uszkodzeń popromiennych ulega regeneracji po upływie 6 miesięcy, ale procesy naprawcze obserwuje się także po upływie 1–3 lat od radioterapii [16]. U przedstawionej chorej izodoza obejmująca rdzeń kręgowy odpowiadała około 120% zadanej dawki. Przy założeniu  $\alpha/\beta$  dla rdzenia kręgowego 2 Gy — podana dawka EQD2 na rdzeń wynosiła około 48–49 Gy.

Głównym celem diagnostyki różnicowej popromiennej martwicy rdzenia kręgowego jest wykluczenie innych przyczyn występujących objawów neurologicznych, w szczególności miejscowego postępu nowotworu, który

może być wskazaniem do powtórnego napromieniania. Rezonans magnetyczny, jako badanie z wyboru, typowo ujawnia jednak niespecyficzne zmiany, takie jak silny sygnał w obrazach T2-zależnych, obrzęk rdzenia kręgowego w obrazach T1-zależnych oraz pierścieniowate ogniska w rdzeniu kręgowym po podaniu dożylnego kontrastu [17]. W różnicowaniu popromiennej mielopatii bardziej swoiste jest obrazowanie PET-KT [18]. Zmiany martwicze, w odróżnieniu do intensywnie wychwytyjących fluorooksyglukozę ognisk nowotworu, nie wykazują wychwytu radioznacznika. Opisano jednakże przypadek popromiennego uszkodzenia rdzenia kręgowego przebiegający ze wzmożonym wychwytem w PET-KT, interpretowanym jako wynik braku mieliny we włóknach nerwowych napromienianego obszaru [19]. Wyższą swoistość i czułość badania PET-KT w różnicowaniu nawrotu nowotworu i martwicy popromiennej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego uzyskuje się przy użyciu  $^{11}\text{C}$ -choliny jako radioznacznika [20].

Możliwości leczenia popromiennej martwicy rdzenia kręgowego są ograniczone. W niektórych przypadkach można uzyskać obiektywną poprawę pod wpływem stosowania kortykosteroidów, hiperbarycznego tlenu, alfa-tokoferolu, deferoksaminy, warfaryny i heparyny, a także bewacyzumabu [21].

W niniejszej pracy przedstawiono trudności w rozpoznawaniu popromiennej martwicy rdzenia. W opisanym przypadku to ciężkie powikłanie wystąpiło po zastosowaniu hipofrakcjonowanej radioterapii w dawce 20 Gy podanej w 4 frakcjach, która odpowiadała względnie bezpiecznej dawce biologicznej. Przyczyna powstania opisywanej poważnej mielopatii pozostaje niewyjaśniona, być może była ona spowodowana szczególną osobniczą wrażliwością chorej na promieniowanie jonizujące.

## Piśmiennictwo

1. Kozlow W., Guise T.A. Breast Cancer Metastasis to Bone: Mechanisms of Osteolysis and Implications for Therapy. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 2005; 10: 169–180.
2. Harel R., Angelov L. Spine metastases: Current treatments and future directions. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 2696–2707.
3. Agarawal J.P., Swangsilpay T., van der Lindenz Y., Rades D., Jeremic B., Hoskin P.J. The Role of External Beam Radiotherapy in the Management of Bone Metastases. *Clin. Oncol.* 2006; 18: 747–760.
4. Roos D.E., Turner S.L., O'Brien P.C. i wsp. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases. (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05.). *Radiother. Oncol.* 2005; 75: 54–63.
5. Badzio A., Senkus-Konefka E., Jereczek-Fossa B. A. i wsp. 20 Gy in five fractions versus 8 Gy in one fraction in palliative radiotherapy of bone metastases. A multicenter randomized study. *Nowotwory Journal of Oncology* 2003; 53: 261–264.
6. Rades D., Stalpers L.J.A., Veninga T., Hoskin P.J. Spinal reirradiation after short-course rt for metastatic spinal cord compression. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 872–875.
7. Gibbs I.C., Patil C., Gerszten P.C., Adler J.R. Burton S.A. Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery* 2009; 64: A67–A72.
8. Harrington C., James M., Wynne C. Radiation Myelopathy after 36 Gy in 12 Fractions Palliative Chest Radiotherapy for Squamous Cell Can-

- cer of the Lung: Case Report and Review of Published Studies. *Clin. Oncol.* 2010; 22: 561–563.
9. Sahgai A., Ma L., Weinberg V. Reirradiation human spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82: 107–116.
  10. Kadir T., Sarica F.B., Ozgur K., Cekinmez M., Nur A.M. Delayed radiation myelopathy: Differential diagnosis with positron emission tomography/computed tomography examination. *Asian Journal of Neurosurgery* 2012; 7: 206–209.
  11. Dropcho E.J. Neurotoxicity of Radiation Therapy. *Neurol. Clin.* 2010; 28: 217–234.
  12. Mastaglia F., McDonald W., Yogendran K. Effects of x-radiation on the spinal cord: an experimental study of the morphological changes in central nerve fibers. *Brain* 1976; 99: 101–22.
  13. Okada S., Okeda R. Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology* 2001; 21: 247–265.
  14. New P. Radiation injury to the nervous system. *Curr. Opin. Neurol.* 2001; 14: 725–734.
  15. Kirkpatrick J.P., van der Kogel A.J., Schultheiss T.E. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76 (supl.): S42–S49.
  16. Nieder C., Grosu A.L., Andratschke N.H., Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61: 851–855.
  17. Alfonso E.R., De Gregorio M.A., Mateo P. i wsp. Radiation myelopathy in over-irradiated patients: MR imaging findings. *Eur. Radiol.* 1997; 7: 400–404.
  18. Maranzano E., Bellavita R., Floridi P. i wsp. Radiation-induced myelopathy in long-term surviving metastatic spinal cord compression patients after hypofractionated radiotherapy: A clinical and magnetic resonance imaging analysis. *Radiother. Oncol.* 2001; 60: 281–288.
  19. Chamroonrat W., Posteraro A., El-Haddad G., Zhuang H., Alavi A. Radiation myelopathy visualized as increased FDG uptake on positron emission tomography. *Clin. Nucl. Med.* 2005; 30: 560.
  20. Tan H., Chen L., Guan Y., Lin X. Comparison of MRI, F-18 FDG, and 11C-choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy. *Clin. Nucl. Med.* 2011; 36: 978–981.
  21. Soussain C., Ricard D., Fike J.R., Mazon J.J., Psimaras D., Delatte J.Y. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 2009; 374: 1639–1651.

