



# STRANSKI UČINKI OBSEVANJA PRI BOLNIKI Z RAKOM GLAVE IN VRATU

mag. Katarina Barbara Karner, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

E: kkarner onko-i.si

## Povzetek

Pravočasno prepoznavanje simptomov in znakov neželenih učinkov nekirurškega zdravljenja na zdravih tkivih je ključno pri obravnavi bolnikov z rakom glave in vratu. V prispevku so opisani najpogostejši zgodnji in pozni zapleti obsevalnega zdravljenja, s katerimi se srečujemo pri vsakdanjem kliničnem delu.

**Ključne besede:** rak glave in vratu, obsevanje, akutni neželeni učinki, pozne posledice obsevanja zdravih tkiv

## Uvod

Kljub razvoju novih tehnik obsevanja se obsevanju zdravih tkiv in organov, ki ležijo blizu rakave tvorbe ali patoloških bezgavk v predelu glave in vratu, ne moremo v celoti izogniti. Tako se posledice tovrstnega zdravljenja izrazijo na vseh obsevanih anatomskih strukturah. Simptomi in znaki zgodnjih neželenih učinkov omejujejo sodelovanje bolnikov pri samem zdravljenju, pozni pa po več mesecih in letih omejujejo življenjske aktivnosti in znižujejo kakovost življenja bolnikov.

Z uporabo modernih tehnik, s katerimi se trudimo zmanjšati odmerek ionizirajočega sevanja na zdrave organe, poskušamo omiliti zgodnje in pozne zaplete zdravljenja (1). Potreben je tudi razmislek o pridruženem kemoterapiji, ki sicer izboljša rezultate zdravljenja, a ojača neželene posledice na zdravih tkivih (2, 3).

Med bolnikove dejavnike, ki so povezani s stopnjo zgodnjih posledic obsevanja, uvrščamo škodljive razvade (uživanje alkohola in kajenje), slabo ustno higieno, prisotnost peridontalne bolezni, izgubo telesne teže, sladkorno bolezen, ženski spol ter bolezni imunskega sistema in genetske bolezni z okvarjenimi mehanizmi, ki so pomembni za popravilo okvare na dvojni vijačnici zaradi obsevanja (3, 4).

## Zgodnji učinki obsevanja zdravih tkiv

Ionizirajoče sevanje v nekaterih celicah sproži programirano celično smrt (apoptozo), ki se izrazi že v nekaj urah po začetku zdravljenja, vendar je tako za okvaro malignih tvorbo kot hitro delečih se zdravih tkiv glave in vratu bolj pomembno sproženje reproduktivne celične smrti, ko se celice še nekajkrat delijo, vendar te delitve kmalu niso več uspešne. Zato je čas do pojava neželenih učinkov sevanja odvisen od delitvene sposobnosti celic posameznih tkiv (5). Zgodnji stranski učinki se na obsevanih tkivih izrazijo že med zdravljenjem ali pa znotraj 90 dni po začetku zdravljenja. Do konca zdravljenja, lahko pa tudi po njem, se še stopnjujejo, začetek in hitrost celjenja pa sta prav tako pogojena z mitotsko aktivnostjo celic, hkrati pa tudi z obsežnostjo okvare tkiv. Vrzeli v

tkivih z delitvami ponovno nadomestijo preživele matične celice, pri večjih poškodbah pa se na mestu poškodbe razraste vezivo.

## Obsevalno vnetje kože

Obsevalno vnetje kože (radiodermatitis) opazamo pri večini obsevanih bolnikov. Zgodnjo pordelost kože opazimo že po nekaj dneh zaradi sproščanja citokinov iz mastocitov ter povečane prepustnosti kapilar (6). Morfološke spremembe na koži, ki sledijo, so posledica obsevanja celic bazalnega sloja kože. Njihovo število se pomembno zmanjša po prejetem odmerku 20 Gy ali po dveh tednih obsevanja, poruši se ravnovesje med nastajanjem bazalnih celic kože in propadanjem keratocitov v povrhnjici. Po štirih tednih obsevanja suho luščenje kože napreduje v posamezne povrhnje ranice, po petih opazamo med seboj zlivajoče se razjede, redkeje pa obsevalno vnetje napreduje do popolne nekroze in krvavitve kože. Po končanem obsevanju se lahko znaki radiodermatitisa poslabšujejo še dva tedna. Poleg bolečin v ustni votlini ali žrelu, o katerih tožijo bolniki, je zaradi porušene kožne pregrade omogočen vstop patogenim bakterijam v podkožje z resnimi pridruženimi bakterijskimi in glivičnimi vnetji.

Za ocenjevanje in sledenje stopnje zgodnjih in poznih neželenih posledic obsevalnega zdravljenja na Onkološkem inštitutu v Ljubljani najpogosteje uporabljamo lestvico RTOG/EORTC (The Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer) (7).

## Obsevalno vnetje sluznice

Prvi znaki obsevalnega vnetja sluznice (**radiomukozitisa**) se pojavijo hitreje, že po tednu dni obsevanja: rdečina, oteklina obsevane sluznice, posamezne in pozneje med seboj zlivajoče se razjede, redkeje pa nekroza sluznice s krvavitvami. Zgodnje morfološke spremembe na sluznici lahko vztrajajo še dva meseca po končanem zdravljenju. Za obnavljanje vseh slojev sluznice so potrebne preživele celice bazalnega sloja, ki nadomestijo nastale vrzeli, po hujših stopnjah radiomukozitisa pa jih nadomesti vezivo.

## Pomanjkanje sline

Pomanjkanje sline ali kserostomija je občutek suhih ust, ki nastane zaradi okvare velikih in malih žlez slinavk, zmanjšanja količine ali spremenjene gostote sline. Vpliva na požiranje, govor ter zdravje ustne votline ter zob. Prvi znaki se pojavijo že po nekaj obsevanjih zaradi otekline velikih žlez slinavk in zmanjšanega pretoka sline po žlezni izvodilih (8). Zgodnje pomanjkanje napreduje v kronično zaradi propada žlezni acinusov in se lahko poslabšuje še več kot pet let po zdravljenju (9).

Kserostomija visoke stopnje pomembno poslabša številne vidike čustvenega in socialnega življenja bolnikov (10). Verjetnost pojava tega simptoma zmanjšamo z izborom modernih tehnik obsevanja, kot je IMRT (ang.; Intensity Modulated Radiotherapy), z omejitvijo odmerka sevanja na obušesne ali podčeljustne slinavke, še vedno pa skoraj polovica bolnikov ocenjuje kserostomijo kot srednje ali močno izraženo še pozno po zdravljenju (11).

## Moteno okušanje

Tudi spremembo ali odsotnost okušanja (disgeuzija, ageuzija) uvrščamo med pogoste zgodnje neželene učinke obsevanja, saj se izraža že zgodaj med potekom obsevanja kar pri dveh tretjinah bolnikov, pogosteje pri tistih, ki prejemajo sočasno kemoterapijo (12). Moteno okušanje nastane zaradi prepleta radiomukozitisa, pomanjkanja sline in okvare okušalnih receptorjev. Nekateri raziskave kažejo, da so simptomi izraženi še 8 tednov po končanem obsevanju, ko se začne regeneracija okušalnih čutnic, sposobnost okušanja pa se povrne v enem letu po koncu obsevanja (13).

## Pozni neželeni učinki obsevanja zdravih tkiv

Raznovrstni pozni neželeni učinki obsevanja zdravih tkiv se razvijejo več kot tri mesece po zdravljenju. Lahko izhajajo iz hudih zgodnjih stranskih učinkov ali pa so zanje odgovorne okvare celic s počasno delitveno sposobnostjo. Nekateri poskušamo omiliti z modernimi načini obsevanja, saj je njihova pojavnost povezana s prejetim odmerkom sevanja, kar pa pogosto ni mogoče zaradi bližine malignega tumorja ali bezgavk.

V prispevku so navedeni tisti, ki najbolj okrnijo kakovost življenja bolnikov po ozdravitvi maligne bolezni.

## **Spremembe strukture in barve kože, podkožja, sluznic**

Fibroza v podkožju, koži in sluznicah ter spremembe barve kože so pogost pozen zaplet pri obsevanih bolnikih (14). Ionizirajoče sevanje sproži razrast miofibroblastov iz diferenciranih fibroblastov ter pospešeno nalaganje kolagena ter drugih sestavin izvenseličnega matriksa v mehkih tkivih (15). Teleangiektazije so posledica vnetja žilnih sten in upada števila endotelnih celic. Obsevana koža je pogosto tudi hipo- ali hiperpigmentirana. Spremenjeni videz kože obraza in vratu pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov (16). Obsevanje kože lahko povzroči sekundarni kožni rak (17).

## **Trizmus**

Vzrok oteženega odpiranja ustne votline je razraščanje veziva v žvekalnih mišicah, okvare njihove inervacije in degeneracija temporomandibularnega sklepa. Prizadene okoli 5 % bolnikov, ki so bili obsevani s tehniko IMRT (18) in se največkrat razvije po obsevanju tumorjev blizu žvekalnih struktur: v nosnem in ustnem žrelu ter v velikih žlezah slinavkah (19).

## **Obsevalni karies**

Kserostomija pomembno pospeši propadanje zobovja. Spremenjeno okolje v ustni votlini omogoča razvoj škodljivih bakterij, hitrejša je tudi demineralizacija čeljustnic (20). Sodelovanje zobozdravnikov ob pripravi na obsevanje in po zdravljenju je izrednega pomena ne samo pri preprečevanju obsevalnega kariesa, ampak tudi v izogib še enemu hudemu poznemu zapletu – radiacijski nekrozi podčeljustnice.

## **Radiacijska nekroza podčeljustnice**

To je dramatičen zaplet obsevanja pri bolnikih z rakom glave in vratu, ki se razvije tudi po več letih po zdravljenju. Vnetju obsevanega periosta in zmanjšani gostoti žilja v kosti sledita tvorba teleangiektazij ter nastajanje trombov v spremenjenem žilju. Pomanjkljiva preskrba tkiv s kisikom povzroči ishemično nekrozo kostnine (21). Spremljajo jo huda bolečina, trizmus, pridruženo

bakterijsko vnetje, pogosto tudi zlom kostnine in tvorba orokutane fistule, kar zahteva dolgotrajno hospitalizacijo in kirurško zdravljenje. Številne raziskave potrjujejo verjetnost pojava tega zapleta s prejetim odmerkom sevanja, sprožilni dejavniki pa so tudi invazivni posegi na spodnji čeljustnici, kajenje ter pitje alkohola (22).

## **Zmanjšano delovanje ščitnice**

Zmanjšano delovanje ščitnice ali hipotireoza, ki zahteva nadomeščanje ščitničnega hormona tiroksina, se razvije v več mesecih ali letih pri 30-50 % obsevanih bolnikov. Z omejitvijo odmerka sevanja in zajetosti prostornine žleze lahko verjetnost tega zapleta pomembno zmanjšamo (23).

## **Nevrološki zapleti**

Hude pozne posledice obsevanja vratne hrbtenjače ali možganskega debla (transverzalnega mielitisa, progresivne mielopatije), ki neposredno vodijo v invalidnost ali celo ogrožajo življenje bolnikov, preprečimo s strogo omejitvijo odmerka sevanja na ta organa. Pri 320 % bolnikov pa se neodvisno od prejetega odmerka sevanja po 46 mesecih razvije Lhermittov znak zaradi demielinizacije obsevane hrbtenjače, ki spontano mine in je pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli med obsevanjem še kemoterapijo z nevrotoksičnim cisplatinom (24). Kaže se z občutkom električnega sunka vzdolž hrbtenice pri nenadnem upogibu vratu navzdol. Napredujoč pozen zaplet, ki se pojavi po več letih in ga v zadnjem času opažamo večkrat zaradi daljšega preživetja bolnikov, je tudi progresivna okvara perifernega živčevja kot posledica propada nevronov, slabše prekrvljenosti in razraščanja veziva ob živčnih pletežih (25).

## **Okvara sluha**

Senzorinevralna izguba sluha je pogost pozen zaplet, ki se pojavi pri več kot 40 % obsevanih bolnikov. Incidenca je še višja pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni s cisplatinom, ki je ototoksičen (26). Izguba sluha nastane zaradi degeneracije in atrofije struktur notranjega ušesa zaradi slabe prekrvljenosti notranjega ušesa, pa tudi vkleščanja slušnega živca zaradi otekanja. Razlog prevodne okvare sluha pa je fibrozacija srednjega ušesa ali Evstahijeve cevke (27).

## Motnje požiranja (disfagija, afagija)

Že med obsevanjem se zaradi bolečin, pomanjkanja sline ali motenega okušanja pri bolnikih pojavijo motnje požiranja, ki jih z infiltracijo anatomskih struktur dodatno okrepi še tumor. Posledica zmanjšane vnosa hranil in tekočine sta hujšanje in splošna oslabeledost bolnikov, zato je pogosto potrebna hospitalizacija in vstavitve nazogastrične sonde, gastrostome ali parenteralna prehrana. Takšno hranjenje pospešuje oslabeledost mišic, ki sodelujejo pri požiranju. Neaktivnostni oslabeledosti žrelnega mišičja se po zdravljenju pridružijo še fibrozacija mehkih tkiv ustne votline, žrela ali požiralnika, z zmanjšano krčljivostjo in razteznostjo mišičja, pogosto pa je motena tudi inervacija žrelnih mišic, kar ustvarja začaran krog težav s požiranjem. Disfagijo pogosto spremljajo tihe aspiracije, zaradi senzibilitetnih motenj v sluznici žrela in grla ter pogoste aspiracijske pljučnice med obsevanjem in po njem (1, 28). Ker je ugotovljeno, da je stopnja pozne disfagije povezana z razporeditvijo odmerka sevanja in prostorninsko zajetostjo žrelnih konstriktorjev, lahko s skrbnim načrtovanjem obsevanja vplivamo na verjetnost pojava težje disfagije in potrebe po dolgotrajni vstavitvi hranilnih sond (29).

## Zaključek

Obsevanje prispeva k ozdravitvi večine bolnikov z rakom glave in vratu in ostaja pomemben del standardnega multidisciplinarnega zdravljenja tovrstnega raka. Kljub novim izboljšanim tehnikam obsevanja se okvari številnih zdravih tkiv in organov ne moremo povsem izogniti. Prepoznavanje zgodnjih in kasnih neželenih učinkov zdravljenja ter dejavnikov, ki vplivajo na incidenco ali stopnjo zapletov, je ključnega pomena pri klinični obravnavi teh bolnikov. Omogoča jim zdravljenje brez prekinitev in tako večji delež ozdravitev ter popravlja kakovost življenja po koncu terapije.

## Literatura

1. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 2017;59:7992.
2. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:414.
3. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:14766.
4. Leventhal J, Young MR. Radiation Dermatitis: recognition, prevention, and management. *Oncology (Williston Park)* 2017;31:8857.
5. Little JB. Cellular effects of ionizing radiation. *N Engl J Med* 1968;278:36976.
6. Park KR, Monsky WL, Lee CG, et al. Mast cells contribute to radiation-induced vascular hyperpermeability. *Radiat Res* 2016;185:1829.
7. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:13416.
8. Jensen SB, Vissink A, Limesand KH, et al. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2019;2019:lgz016.
9. Messmer MB, Thomsen A, Kirste S, et al. Xerostomia after radiotherapy in the head and neck area: long-term observations. *Radiother Oncol* 2011;98:4850.
10. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:37706.
11. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:12736.
12. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer* 2010;18:10817.
13. Maes A, Huygh I, Weltens C, et al. De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;63:195201.
14. Turesson I, Thames HD. Repair capacity and kinetics of human skin during fractionated radiotherapy: erythema, desquamation, and telangiectasia after 3 and 5 year's follow-up. *Radiother Oncol* 1989;15:16988.
15. Straub JM, New J, Hamilton CD, et al. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:198594.
16. Purkayastha A, Sharma N, Sarin A, et al. Radiation fibrosis syndrome: the evergreen menace of radiation therapy. *Asia Pac J Oncol Nurs* 2019;6:23845.
17. Bennardo L, Passante M, Cameli N, et al. Skin manifestations after ionizing radiation exposure: a systematic review. *Bioengineering (Basel)* 2021;8:153.
18. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, et al. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2010;18:10338.
19. Teguh DN, Levendag PC, Voet P, et al. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of mastication apparatus. *Head Neck* 2008;30:62230.



20. Gupta N, Pal M, Rawat S, et al. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment: a systematic review. *Natl J Maxillofac Surg* 2015;6:1606.
21. Bras J, de Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol* 1990;11:24450.
22. Iqbal Z, Kyzas P. Analysis of the critical dose of radiation therapy in the incidence of Osteoradionecrosis in head and neck cancer patients: a case series. *BDJ Open* 2020;6:18.
23. Kamal M, Peeler CR, Yepes P, et al. Radiation-Induced Hypothyroidism After Radical Intensity Modulated Radiation Therapy for Oropharyngeal Carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2020;5:1119.
24. Mul VE, de Jong JM, Murrer LH, et al. Lhermitte sign and myelopathy after irradiation of the cervical spinal cord in radiotherapy treatment of head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2012;188:716.
25. Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiat Oncol J* 2020;38:8492.
26. Theunissen EA, Bosma SC, Zuur CL, et al. Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after chemoradiotherapy and radiotherapy: a systematic review of the literature. *Head Neck* 2015;37:28192.
27. Hwang CF, Fang FM, Zhuo MY, et al. Hearing assessment after treatment of nasopharyngeal carcinoma with CRT and IMRT techniques. *Biomed Res Int* 2015;2015:769806.
28. Kokalj M, Strojani P. Akutni stranski učinki obsevanja glave in vratu ter prsnega koša. *Onkologija* 2018;22:2833.
29. Wopken K, Bijl HP, van der Schaaf A, al. Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2014;113:95101.