

Słowa kluczowe - radioterapia, entezopatia, hiperprolifracja, ból.

Wstęp:

Szereg chorób nienowotworowych, które przebiegają z bolesnym stanem zapalnym lub rozplemem tkanki łącznej w znaczący sposób obniża jakość życia chorych i upośledza ich funkcjonowanie. Schorzenia te mogą być z powodzeniem leczone z użyciem napromieniania. Radioterapia stanowi jedną z podstawowych metod leczenia chorych na nowotwory, lecz znajduje swoje miejsce również w przypadku schorzeń nienowotworowych.

Większość chorób nienowotworowych leczonych z użyciem promieniowania jonizującego zawiera się w grupie entezopatii i chorób hiperproliferacyjnych.

Entezopatie są definiowane jako bolesne schorzenia degeneracyjne tkanki łącznej zlokalizowane najczęściej w miejscach przyczepu ścięgien. Proces chorobowy może obejmować również sąsiadujące tkanki takie jak ścięgna czy torebki stawowe. Patogeneza opiera się na założeniu, iż powtarzające się urazy mechaniczne i przeciążenie doprowadzają do wystąpienia stanu zapalnego o charakterze ostrym, a następnie przewlekłym. Uczestniczą w nim zarówno elementy komórkowe jak i szlaki sygnałowe. Ta grupa schorzeń dotyczy 1-10% populacji, zazwyczaj w 4-6 dekadzie życia. Ze względu na starzejącą się populację oraz większą popularność sportu oraz aktywnego trybu życia i związane z tym powszechniejsze ich występowanie, leczenie tych chorych staje się coraz bardziej istotne. Niskie dawki promieniowania jonizującego (< 1 Gy, low-dose radiation therapy; LD-RT) wykazują działanie przeciwzapalne, oddziałując przede wszystkim na komórki śródbłónka i leukocyty, które odgrywają zasadniczą rolę w procesie zapalnym. Wpływają na redukcję adhezji elementów komórkowych stanu zapalnego do komórek śródbłónka oraz nasilają apoptozę leukocytów. Choroby hiperproliferacyjne takie jak np. choroba Dupuytrena charakteryzują się nadmierną, niekontrolowaną proliferacją tkanki łącznej. W leczeniu tej grupy schorzeń wykorzystuje się efekt antyproliferacyjny radioterapii, która znajduje zastosowanie jako leczenie pierwotne lub element leczenia interdyscyplinarnego.

Cele pracy:

1. Ocena skuteczności stosowania radioterapii w leczeniu chorób nienowotworowych takich jak: zapalenie okołostawowe barku (PHS), zapalenie nadkłykci kości ramiennej (EPH), zapalenie rozcięgna podeszwowego (HSS) oraz Choroba Dupuytrena (DD), a także orbitopatia tarczycowa w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa (GO).

2. Ocena bezpieczeństwa stosowania radioterapii w leczeniu wyżej wymienionych chorób nienowotworowych.
3. Próba określenia czynników predykcyjnych stosowania radioterapii w leczeniu tych chorób.

Materiał i metody:

Praca miała charakter retrospektywnej analizy materiału klinicznego, który obejmował 536 kolejnych chorych na: zapalenie okołostawowe barku (148 chorych), zapalenie nadkłykci kości ramiennej (51 chorych), zapalenia rozciągna podeszwowego (137 chorych), orbitopatii tarczycowej w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa (60 chorych) oraz choroby Dupuytren'a (110 chorych), których leczono w użyciu promieniowania jonizującego w jednym ośrodku (Zakład Radioterapii Gliwice), w latach 2011-2019. Z badania wykluczono jednak 347 chorych (65%), dla których dane z wizyt kontrolnych po leczeniu nie były wystarczające. Ostatecznie analizą objęto 189 chorych (252 przypadki) leczonych promieniami. Skuteczność radioterapii oceniano na za pomocą numerycznej skali oceny bólu NRS (NRS-Numerical rating scale) oraz skal i formularzy dedykowanych do oceny wyników leczenia poszczególnych schorzeń. W ramach próby określenia czynników predykcyjnych stosowania radioterapii w leczeniu wymienionych chorób nienowotworowych przeprowadzono analizę danych z badania przedmiotowego. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej.

Wyniki:

Zapalenie okołostawowe barku (PHS): Analizowana grupa składała się z 57 przypadków (41 chorych), w tym 43 kobiety (75%) i 14 mężczyzn (25%). Biorąc pod uwagę skalę NRS, w okresie kontroli średnia wartość liczbowa nasilenia dolegliwości bólowych po zastosowanej RT malała w stosunku do wartości wyjściowej. Przed leczeniem średnia wynosiła 8,2. Zaraz po zakończeniu RT oraz 3 miesiące po niej odnotowano odpowiednio wartości 5,6 i 2,4. W okresie obserwacji zawierającym się od 6 do 12 miesięcy wartość średnia nasilenia bólu wg. NRS wynosiła 1,9. Podczas ostatniej kontroli 24 miesiące po RT odnotowano wartość 2,3. Przed rozpoczęciem terapii średnia wartość wg. Skali Constanta-Murleya wynosiła 7,2. W dniu zakończenia RT, po 3, 6, 12, 24 miesiącach była wyższa i wynosiła odpowiednio 14,5, 26,2, 27,7, 27,5 oraz 26,4. Definiując poprawę sprawności jako uzyskanie wyższego wyniku liczbowego w skali Constanta-Murleya, maksymalną poprawę odnotowano w 84,2% przypadków po 12 miesiącach obserwacji. Wartość średnia dla tej obserwacji wynosiła 27,5/35 możliwych do zdobycia punktów co przekłada się na sprawność wynoszącą 78,6% maksymalnej. Maksymalną sprawność odnotowano w 42% przypadków. Odpowiedź na

leczenie w dniu jego zakończenia, 3, 6, 12 oraz 24 miesiące po RT odnotowano odpowiednio w 64,9% (n=37/57), 92,9% (n=53/57), 89,5% (n= 51/57), 89% (n=49/55) oraz 81,5% (n= 44/54) przypadków. W tym całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano odpowiednio, w wyżej wymienionych punktach czasowych w 3,5% (n=2/57), 43,9% (n=25/57), 50,9% (n=29/57), 49,1% (n=27/55) oraz 44% (n=24/54) przypadków.

Zapalenie nadkłykci kości ramiennej: Analizie poddano grupę 51 przypadków (43 chorych), w tym 31 kobiet (61%) i 20 mężczyzn (39%). Biorąc pod uwagę skalę NRS, w okresie kontroli średnia wartość nasilenia dolegliwości bólowych po zastosowanej RT malała w stosunku do wartości wyjściowej. Przed RT średnia wynosiła 8,3. Zaraz po zakończeniu RT oraz 3 miesiące po RT odnotowano odpowiednio 6,3 i 2,4. W okresie kontroli 6-24 miesiące średnia nasilenia bólu wynosiła 2, a następnie 2,2. Przed rozpoczęciem terapii wartość średnia wg. PREE wynosiła 67. Bezpośrednio po RT oraz 3, 6, 12 i 24 miesiące po RT wartość średnia wg. PREE była niższa i wynosiła odpowiednio 49,6, 16,1, 13,0, 13,5 oraz 13,1.

Zapalenie rozciągniętego podszewowego: ocenie poddano 54 przypadki (41 chorych), wśród których 78% stanowiły kobiety, a 22% mężczyźni. Biorąc pod uwagę skalę NRS średnia wartość dolegliwości bólowych po zastosowanej RT była niższa w okresie kontroli bezpośrednio po RT, 3, 6, a także 12 miesięcy po RT. Jednak w obserwacji 24 miesiące po RT odnotowano wzrost wartości średniej. Przed RT średni wynik w skali NRS wynosił 8,5. Bezpośrednio po RT 4,8. Przed rozpoczęciem terapii średnia wartość wg. GCG-BD wynosiła 35,2. W dniu zakończenia RT, po 3, 6, 12, 24 miesiącach była wyższa i wynosiła odpowiednio 59,4, 88,5, 88,6, 92,4, 89,5. Oceniając odpowiedź na leczenie podstawie formularza GCG-BD, odnotowano ją w 67% (n= 36) w dniu zakończenia leczenia, w 94% (n= 51) 3 miesiące po leczeniu, w 93% (n= 50) 6 miesięcy po leczeniu, w 93% (n=49) oraz w 89% (n= 47) 12 oraz 24 miesiące po leczeniu. W tym całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano w 9,3% (n= 5), 66,7% (n= 36), 72,2% (n= 39), 84,9% (n= 45) oraz 75,5% (n= 43) przypadków- w wymienionych punktach czasowych.

Orbitopatia tarczycowa w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa: Analizą objęto grupę 39 chorych. Było w niej 26 kobiet (67%) oraz 13 mężczyzn (33%). Odsetek chorych z odpowiedzią (stagnacja oraz poprawa) na leczenie w skali CAS zawierał się w przedziale od 87,2% dla obserwacji 1 miesiąc po RT do 100% dla obserwacji okresie 10-18 miesięcy po RT. Biorąc pod uwagę ostatnią kontrolę chorego (niezależnie od czasu jaki minął od leczenia), odpowiedź na leczenie odnotowano u 97% chorych. W okresie kontroli stwierdzono skuteczność radioterapii w zakresie dwojenia obrazu u 71,8% (n=28), 84,6% (n=33), 91,7%

(n=33), 86,7% (n=26) odpowiednio po 1, 3, 6 oraz 10-18 miesiącach obserwacji w stosunku do momentu zakończenia radioterapii.

Choroba Dupuytrena: podczas pierwszej kontroli, w dniu zakończenia RT lub tuż po niej, w skali wg. Tubiany, u 98% chorych (n=49) odnotowano stagnację procesu chorobowego, u 2% chorych (n=1) regresję. Nie odnotowano progresji. Biorąc pod uwagę kontrole w okresie 3, 6, 12, 18 i 24 miesiące po RT stagnację odnotowano odpowiednio u 80% (n=40), 80,4% (n=37), 77,5 (n=31), 75% (n=24) i 81% (n = 17), a regresję u odpowiednio 18% (n=9), 17,4% (n=9), 22,5% (n=9), 19,4% (n=6), 14,3% (n=3). Biorąc pod uwagę guzki, w okresie obserwacji bezpośrednio po zakończeniu napromieniania, 3, 6, 12, 18 i 24 miesiące po RT bez progresji choroby pozostawało odpowiednio 100% chorych (n=50), 98% (n=49), 91,3% (n=42), 87,5% (n=35), 87,1% (n=27), 85,7% (n=18). W zakresie przykurczu bez progresji w okresie obserwacji bezpośrednio po leczeniu oraz 3, 6, 12, 18, i 24 miesiące po leczeniu pozostawało odpowiednio 100% chorych (n=50), 100% (n=50), 95,7% (n= 44), 95% (n=38), 96,8% (n=30), 95,2% (n=20). Ustąpienie przykurczu odnotowano odpowiednio u 26% (n=13), 36% (n=18), 32,6% (n=15), 30% (n=12), 29% (n=9), 38,1% (n=8).

Wnioski:

Uzyskane wyniki oraz przeprowadzona dyskusja pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. Radioterapia chorób nienowotworowych jest skuteczną metodą związaną z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia skutków ubocznych, włącznie z prawdopodobieństwem indukcji nowotworów wtórnych.
2. Leczenie promieniami chorych na entezopatie cechuje wysoka i długotrwała skuteczność przeciwbólowa, jednak w przypadku współistnienia zmian strukturalnych RT powinna być rozważana z intencją wyłącznie przeciwbólową ponieważ nie zastąpi ona przyczynowego leczenia chirurgicznego.
3. Radioterapia orbitopatii tarczycowej w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa jest skuteczną metodą leczenia pozwalającą na zmniejszenie stanu zapalnego, a w *mniejszym stopniu (i w dłuższym czasie) wytrzeszczu i dwojenia obrazu*.
4. Wczesne stosowanie RT w leczeniu choroby Dupuytrena skutkuje stagnacją (lub rzadziej regresją) procesu chorobowego w odniesieniu do liczby guzków i przykurczu, co pozwala na uniknięcie lub odroczenie leczenia operacyjnego.
5. Czynniki predykcyjnymi pozytywnymi dla efektu leczenia promieniami w analizowanych chorobach są:

- brak istotnych zmian w badaniach obrazowych oraz czas trwania objawów krótszy niż 12 miesięcy w przypadku EPH,
- występowanie tylko miejscowych dolegliwości bólowych w przypadku HSS,
- wczesne rozpoczęcie leczenia promieniami (przed przyjęciem sumarycznej dawki 4 g metyloprednizolonu) dla orbitopatii tarczycowej w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa,
- występowanie pojedynczych zgrubień we wczesnym okresie choroby dla choroby Dupuytrena.