

# Hyperbare zuurstof bij radiatie wonden

R.C. Lalieu, R.D. Bol Raap \*

Kanker is een wereldwijd voorkomende ziekte die in 2020 ruim 19 miljoen mensen trof (1). Radiotherapie is een van de belangrijkste pijlers in de behandeling van deze ziekte en wordt bij ongeveer de helft van alle kankerpatiënten ingezet voor de behandeling (2). Door de bestraling worden kankercellen vernietigd maar wordt ook een deel van het omliggende gezonde weefsel beschadigd (3,4). De bijwerkingen van radiotherapie die hierdoor kunnen ontstaan worden ingedeeld in acuut, subacuut en laat (5). Huidirritatie ('radiatiedermatitis') is een van de meest bekende acute klachten maar is in 85 tot 95% van de gevallen self limiting (6). De subacute effecten van bestraling betreffen de longen en het centraal zenuwstelsel. Deze zullen we in dit artikel buiten beschouwing laten. Bij 5 tot 15% van alle patiënten die bestraald zijn treedt geen herstel op van de vroege bestralingsschade of ontstaan pas na enige tijd klachten in het bestraalde gebied. Als meer dan drie maanden na de bestraling nog klachten aanwezig zijn of ontstaan, wordt gesproken over late radiatieschade (7). Omdat tegenwoordig meer mensen langer overleven na kanker is de verwachting dat langetermijncomplicaties meer zullen voorkomen in de toekomst (8).

Cellen zijn gevoelig voor straling met een dosis van 1,1 tot 2,4 gray (Gy) (9). De meeste behandelingen bestaan uit een dagelijkse bestraling met doses van 2,0 tot 2,5 Gy, tot een cumulatieve dosis variërend van 30 tot 80 Gy (10). De uiteindelijke dosis wordt vooral bepaald in hoeverre het weefsel rondom de tumor de bestraling verdraagt (11). De uiteindelijk schade hangt af van de totale dosis, in hoeveel fracties dat wordt gegeven, hoeveel weefsel wordt bestraald en welk type straling wordt gebruikt. Het gebruik van chemotherapie (11) en onderliggende ziekten, met name vaatproblemen (12), kunnen het effect van bestraling versterken.

Beschadiging van endotheel door bestraling leidt tot een verhoogde permeabiliteit van vaten, wat in de acute fase leidt tot roodheid en oedeem van het bestraalde weefsel. In een later stadium leidt dit juist tot trombose, intimahypertrofie en uiteindelijk te gronde gaan van vaten (11,13). Hierdoor neemt de doorbloeding van weefsel af en ontstaat lokale hypoxie, wat weer leidt tot oxidatieve stress en productie van vrije radicalen (14). Bestraling leidt op zichzelf ook tot het vrijkomen van vrije radicalen, wat directe schade veroorzaakt aan het DNA, eiwitten en membranen van cellen, waardoor celdood optreedt (13,15). Acute schade is daarom het meest zichtbaar in snel delende weefsels, zoals huid en slijmvliezen (16). Deze fysieke schade in het weefsel leidt tot een overproductie van pro-inflammatoire en profibrotische cytokines, zoals *tumour necrosis factor- $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), *interferon- $\gamma$*  (IFN $\gamma$ ) en interleukine (IL)-1 en IL-8 (17). Anders dan tijdens een normaal genezingsproces blijven deze systemen actief, ook na het beëindigen van de bestraling omdat er geen

corrigerende systemen worden geactiveerd (9). Fibroblasten worden in verhoogde mate aangetrokken door de cytokinen die vrijkomen door bestraling, terwijl collageensynthese en -depositie ook verstoord zijn als fibroblasten zijn bestraald (13). Hierdoor wordt op een ongecontroleerde manier extracellulaire matrix gevormd, terwijl TNF $\alpha$  en IFN $\gamma$  juist de collageendepositie remmen (13). Oxidatieve schade wordt gezien als een belangrijke factor in het ontstaan van radiatieschade op de lange termijn (18). Herhaling van radiotherapie in hetzelfde gebied leidt tot exacerbatie van de aanwezige schade door het versterken van lokale hypoxie (13).

Late radiatieschade is een direct gevolg van deze pathofysiologische veranderingen. Dit kan een doorlopend proces vanaf de bestraling zijn, of pas tot uiting komen bij een nieuw trauma, zoals een operatie of infectie in het bestraalde gebied (19). Hoewel dit twee verschillende uitingen zijn, gaat het om hetzelfde probleem (20). Het klinische beeld is afhankelijk van de mate van bestraling van het betreffende weefsel; anders gezegd kan bestraald weefsel altijd worden gezien als beschadigd, ongeacht of dit klinisch tot uiting komt (21). Een voorbeeld van late bestralingsschade is een radiatie-ulcus. Wondgenezing is een complex geheel van sterk gereguleerde processen, die op een juiste manier moeten plaats vinden om tot een goed eindresultaat te komen. De aanwezigheid van weefselatrofie, fibrose en microvasculaire schade, gecombineerd met persisterende pro-inflammatoire veranderingen, kunnen leiden tot ernstige huiddefecten, of slechte genezing van bijvoorbeeld operatiewonden in het bestraalde gebied (13).

Om de wondgenezing te bevorderen kan hyperbare zuurstoftherapie (HBOT) worden toegepast. Hierbij ademen patiënten onder een verhoogde luchtdruk 100% zuurstof in. In Nederland gebeurt dit over het algemeen in gespecialiseerde centra met meerpersoons drukkamers. Onder invloed van de druk neemt de hoeveelheid opgelost zuurstof in het bloed toe, wat verschillende effecten heeft die de genezing van bestralingsschade kunnen bewerkstelligen (22,23). Belangrijke effecten zijn bijvoorbeeld de aanmaak van nieuwe vaten (neovascularisatie) (24), verbeteren van de collageendepositie (25), het aantrekken van nieuwe stamcellen naar het wondgebied (26) en het moduleren van inflammatie (24). Hierdoor wordt niet alleen de wondgenezing bevorderd, maar wordt ook op de lange termijn het weefsel in betere conditie gebracht, zodat minder snel nieuwe wonden zullen ontstaan in het bestraalde gebied. De behandeling is veilig, met weinig en over het algemeen milde bijwerkingen (27). Om het effect van HBOT op dit soort wonden te demonstreren, presenteren wij de volgende twee cases. Beide patiënten hebben schriftelijk toestemming gegeven voor het gebruik van beeldmateriaal.

### Casus 1

Betreft een 64-jarige vrouw met in 2002 een myxofibrosaroom graad 3 in de m. deltoideus links, waarvoor krappe resectie gevolgd door radiotherapie (60Gy incl. boost). In 2016 en 2017 tweemaal een recidief, waarvoor beide keren opnieuw resectie (zonder bestraling). In 2018 wederom een recidief bij de overgang van de aanhechting van de biceps. Vanuit het oncologische multidisciplinaire overleg werd een amputatie van de linkerarm geadviseerd. Patiënte wilde dit echter niet, omdat zij nog goede restfunctie had van de arm. Daarom werd opnieuw bestraald (50Gy), gevolgd door (irradicale) resectie van de tumor. Zij werd drie maanden na radiotherapie voor hyperbare zuurstoftherapie verwezen met een niet-genezende wond in het bestraalde gebied van 9 x 7 centimeter (figuur 1). Bij aanvang van de behandeling is al het necrotische bestraalde weefsel verwijderd. Hierdoor kwam over het grootste deel van de wond de humerus bloot te liggen.



Figuur 1. Bij intake HBOT, preoperatief (+50 sessions HBOT) en postoperatief (+60 sessions HBOT).



Figuur 2. Bij intake HBOT, preoperatief (+40 sessions HBOT) en postoperatief (+60 sessions HBOT).

De wondranden waren nadien kwetsbaar maar met vitaal spierweefsel en huid. Wel was sprake van ondermijning naar zowel de schouder als de elleboog van ca. 5 centimeter, met een oppervlakkige infectie. Hiervoor werd in eerste instantie gestart met cotrimoxazol, wat later werd omgezet naar clindamycine en ciprofloxacine op basis van kweekuitslagen. Nadat de wond en het omgevende weefsel schoner waren is gestart met negatieve druktherapie (NDT) om de ondermijning te verkleinen en granulatie te bevorderen. Ook is de voedingsstatus geoptimaliseerd met eiwit-verrijkte voeding. De weke delen zijn met deze behandeling vitaler geworden en het bot raakte grotendeels bedekt met de spierbuiken. De ondermijning nam verder af. Na vijftig sessies HBOT is door de plastisch chirurg een reconstructie van de bovenarm verricht met een latissimus dorsi-lap; dit defect is fraai gesloten en genezen. Om de wondgenezing postoperatief te ondersteunen is zij nabehandeld met tien sessies HBOT.

### Casus 2

Betreft een 64-jarige man met in de voorgeschiedenis het syndroom van Mazabraud, een zeldzame aandoening waarbij een combinatie van botafwijkingen en intramusculaire benigne tumoren ontstaan vanaf de kinderleeftijd. Hij presenteerde zich nu met een zwelling in het linker onderbeen aan de mediale zijde van de tibia, wat na biopsie bleek te gaan om een sarcoom. De zwelling werd bestraald en vervolgens chirurgisch (irradicaal) verwijderd. Na drie weken was er sprake van een niet-genezende en necrotische wond, waarop patiënt werd doorgestuurd voor HBOT.

Bij intake was er sprake van een necrotische, pijnlijke wond van 5 x 6 centimeter, met forse foetor (figuur 2). Daarnaast was er botcontact met de tibia in de diepte, dus in ieder geval een klinische osteïtis. Patiënt had op het moment van intake geen systemische antibiotica, dus werd pragmatisch gestart met amoxicilline met clavulaanzuur. De wond werd tweemaal per dag gespoeld en verbonden met in natriumhypochloriet gedrenkte gazen. Dit is doorgezet bij aanvang van de behandeling, maar in plaats van de wond te verbinden met de gazen, werd natriumhypochloriet

twintig minuten in de wond geweekt, uitgespoeld en vervangen door metronidazol gel. De amoxicillinezuur/clavulaanzuur is omgezet naar ciprofloxacine op basis van kweekuitslagen. De necrose kon geleidelijk makkelijker gedebrideerd worden en de foetor en pijn namen snel af. Vanuit de onderste wondranden ontstond granulatieweefsel, wat ook de blootliggende tibia bedekte, hoewel centraal nog een kleine centimeter onbedekt bleef. Om het granulaat te stimuleren werd gestart met NDT. Na veertig sessies HBOT is op het resterende defect een split skin graft geplaatst. Om de genezing hiervan te stimuleren, en om het restant tibia te laten overgroeien werd patiënt nabehandeld met twintig sessies HBOT. Het defect is hiermee volledig genezen.

## Discussie

Alle componenten van bestralingsschade waren duidelijk aanwezig bij beide patiënten: er was sprake van significant weefselverlies door afsterven van het weefsel en een chronische ontsteking. In beide gevallen was er sprake van een kritische kolonisatie, als gevolg van lokale ischemie en een suboptimaal werkend immuunsysteem. De omgevende huid en weke delen waren fibrotisch. Reguliere wondbehandelingen voorafgaand aan verwijzing voor HBOT hadden onvoldoende effect gesorteerd, maar dezelfde behandelingen in combinatie met HBOT hebben ervoor gezorgd dat de wond in dusdanige conditie is gekomen dat reconstructieve chirurgie mogelijk was, waardoor de wond is gesloten.

Voor zover bekend zijn er geen gerandomiseerde studies gedaan naar het effect van HBOT op radiatie-ulcera. Wel is recent een retrospectieve studie gepubliceerd over de behandeling met HBOT van radiatie-ulcera na behandeling voor sarcoom (28). De resultaten hiervan benadrukken die van de cases van dit artikel: de wondgenezing wordt bevorderd en pijn en fibrose nemen af.

Late bestralingsschade, inclusief radiatie-ulcera, is een al erkende indicatie voor HBOT. Patiënten met een niet-genezende wond in bestraald gebied komen dus al in aanmerking voor de behandeling. In het geval van sarcomen zorgt neoadjuvante radiotherapie voor een verlaagd risico op lokale en niet-lokale recidieven (29), maar het kan ook leiden tot postoperatieve wondgenezingsproblemen, wat de functie en kwaliteit van leven kan beïnvloeden (30). Met preoperatieve radiotherapie ontstaan bij ongeveer 31 - 35% van de wonden complicaties (31,32). Het reduceren van deze complicaties van radiotherapie zou dus kunnen leiden tot een verbeterd functioneren en hogere kwaliteit van leven, met een goede oncologische uitkomst. Dit zou vervolgens weer kunnen zorgen voor minder kosten voor nabehandeling, door bijvoorbeeld een opname in verband met wondinfecties. In de 'Richtlijn Diabetische voet' (2019)

wordt een termijn aangehouden van drie maanden waarin een patiënt geen of onvoldoende effect heeft van reguliere wondzorg, voordat naar HBOT wordt verwezen. Mocht een wond binnen deze termijn snel achteruitgaan, kan ook eerder verwezen worden om ernstige morbiditeit, zoals een amputatie, te voorkomen. Wij zouden willen pleiten voor een vergelijkbaar protocol voor radiatie-ulcera, die niet (voldoende) reageren op standaard wondbehandeling. Aanvullend zou HBOT kunnen worden toegepast vóór operaties in bestraald gebied, zoals bij een reconstructie. Hiermee kan de traumatische weefselschade worden beperkt en opvlamming van de chronische ontstekingsreactie worden getemperd. Postoperatief kan de behandeling doorgezet worden om genezing van de chirurgische wond of reconstructie te ondersteunen. Dit wordt in de kaakchirurgie al langer toegepast en is bekend als het Marx protocol (33). Recent zijn ook kleine studies gepubliceerd die een positief effect laten zien bij operaties in andere gebieden (34,35).

## Conclusie

Concluderend laat dit case report een positief effect zien van de toevoeging van HBOT aan wondzorg bij radiatie-ulcera. Hoewel nog geen gerandomiseerde trials gepubliceerd zijn over dit onderwerp, laten eerder gepubliceerde studies eenzelfde positief effect zien. Late bestralingsschade, inclusief radiatie-ulcera, is al een erkende indicatie voor HBOT. We adviseren daarom om patiënten met een radiatie-ulcus wat niet reageert op standaard wondzorg te verwijzen voor HBOT. Tevens adviseren we om patiënten die een operatie ondergaan in bestraald gebied, voor- en na te behandelen met HBOT. Gerandomiseerde trials zijn noodzakelijk om dit onderwerp verder te exploreren.

## Literatuur

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. CA: A Cancer Journal for Clinicians.n/a(n/a).
2. Baskar R, Lee KA, Yeo R, et al. **Cancer and radiation therapy: current advances and future directions**. International journal of medical sciences, 2012;9(3):193-9.
3. FitzGerald TJ, Bishop-Jodoin M, Laurie F, et al. Treatment Toxicity: Radiation. In: Todd KH, Thomas JCR, editors. **Oncologic Emergency Medicine: Principles and Practice**. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 407-19.
4. Olascoaga A, Vilar-Compte D, Poitevin-Chacón A, et al. **Wound healing in radiated skin: pathophysiology and treatment options**. International wound journal, 2008;5(2):246-57.
5. Rubin P, Casarett GW. **Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy**. Cancer, 1968;22(4):767-78.
6. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, et al. **Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy**. Dermatology and Therapy, 2016;6(2):185-206.

7. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, et al. **Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury.** The Cochrane database of systematic reviews, 2016;4(4):Cdo05005.
  8. Jung H, Beck-Bornholdt H-P, Svoboda V, et al. **Quantification of late complications after radiation therapy.** Radiotherapy and Oncology, 2001;61(3):233-46.
  9. Devalia HL, Mansfield L. **Radiotherapy and wound healing.** International wound journal, 2008;5(1):40-4.
  10. Van de Velde C, Van der Graaf W, Van Krieken J, et al. **Oncologie.** 8th ed: Bohn Stafleu van Loghum; 2011.
  11. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, et al. **Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms.** The Lancet Oncology, 2003;4(9):529-36.
  12. Chon BH, Loeffler JS. **The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy.** The oncologist, 2002;7(2):136-43.
  13. Dormand E-L, Banwell PE, Goodacre TE. **Radiotherapy and wound healing.** International wound journal, 2005;2(2):112-27.
  14. Kim JH, Jenrow KA, Brown SL. **Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials.** Radiation oncology journal, 2014;32(3):103-15.
  15. Feldmeier JJ. **Hyperbaric oxygen therapy and delayed radiation injuries (soft tissue and bony necrosis): 2012 update.** Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc. 2012;39(6):1121-39.
  16. Iyer S, Balasubramanian D. **Management of radiation wounds.** Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India, 2012;45(2):325-31.
  17. Denham JW, Hauer-Jensen M. **The radiotherapeutic injury--a complex 'wound'.** Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2002;63(2):129-45.
  18. Westbury CB, Yarnold JR. **Radiation fibrosis--current clinical and therapeutic perspectives.** Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)), 2012;24(10):657-72.
  19. Feldmeier JJ. **Hyperbaric oxygen for delayed radiation injuries.** Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc, 2004;31(1):133-45.
  20. Fleckenstein K, Gauter-Fleckenstein B, Jackson IL, et al. **Using biological markers to predict risk of radiation injury.** Seminars in radiation oncology, 2007;17(2):89-98.
  21. Delanian S, Lefaix JL. **The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway.** Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2004;73(2):119-31.
  22. Thom SR. **Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy.** Plastic and reconstructive surgery, 2011;127 Suppl 1(Suppl 1):131S-41S.
  23. Hopf HW, Kelly M, Shapshak D. **Chapter 11 - Oxygen and the Basic Mechanisms of Wound Healing.** In: Neuman TS, Thom SR, editors. Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy, Philadelphia: W.B. Saunders; 2008. p. 203-28.
  24. Lam G, Fontaine R, Ross FL, et al. **Hyperbaric Oxygen Therapy: Exploring the Clinical Evidence.** Advances in Skin & Wound Care, 2017;30(4).
  25. Andre-Levigne D, Modarressi A, Pignel R, et al. **Hyperbaric oxygen therapy promotes wound repair in ischemic and hyperglycemic conditions, increasing tissue perfusion and collagen deposition.** Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society, 2016;24(6):954-65.
  26. Thom SR, Milovanova TN, Yang M, et al. **Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients: increased cell number and intracellular regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy.** Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society, 2011;19(2):149-61.
  27. Heyboer M, 3rd, Sharma D, Santiago W, et al. **Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified.** Advances in wound care, 2017;6(6):210-24.
  28. Generaal JD, Lansdorp CA, Boonstra O, et al. **Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced tissue injury following sarcoma treatment: A retrospective analysis of a Dutch cohort.** PloS one, 2020;15(6):e0234419.
  29. Sampath S, Schultheiss TE, Hitchcock YJ, et al. **Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 821 patients.** International journal of radiation oncology, biology, physics, 2011;81(2):498-505.
  30. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. **Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma.** Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2002;20(22):4472-7.
  31. Felderhof JM, Creutzberg CL, Putter H, et al. **Long-term clinical outcome of patients with soft tissue sarcomas treated with limb-sparing surgery and postoperative radiotherapy.** Acta oncologica (Stockholm, Sweden), 2013;52(4):745-52.
  32. Lansu J, Groenewegen J, van Coevorden F, et al. **Time dependent dynamics of wound complications after preoperative radiotherapy in Extremity Soft Tissue Sarcomas.** European Journal of Surgical Oncology, 2019;45(4):684-90.
  33. Chouinard AF, Giasson L, Fortin M. **Hyperbaric Oxygen Therapy for Head and Neck Irradiated Patients with Special Attention to Oral and Maxillofacial Treatments.** Journal (Canadian Dental Association), 2016;82:g24.
  34. Bosco G, Casarotto A, Nasole E, et al. **Preconditioning with hyperbaric oxygen in pancreaticoduodenectomy: a randomized double-blind pilot study.** Anticancer research, 2014;34(6):2899-906.
  35. Camporesi EM, Bosco G. **Hyperbaric oxygen pretreatment and preconditioning.** Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc, 2014;41(3):259-63.
- \* René Lalieu, arts, PhD kandidaat, Hyperbaar Geneeskundig Centrum, Rijswijk, Nederland
- René Bol Raap, arts, medisch directeur van het Hyperbaar Geneeskundig Centrum, Rijswijk, Nederland