

Paliatywna brachyterapia HDR i PDR w leczeniu wznów nowotworów głowy i szyi

Palliative HDR and PDR brachytherapy in treatment of head and neck cancer relapses

Janusz Skowronek¹, Małgorzata Wierzbicka², Piotr Milecki³,
Małgorzata Leszczyńska², Witold Szyfter²

¹ Pracownia Brachyterapii Ogólnej, I Oddział Radioterapii Ogólnej
Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

Kierownik: dr n. med. *J. Skowronek*

² Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej AM w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. *W. Szyfter*

³ Zakład Radioterapii z II Oddziałem Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

Kierownik: dr med. *G. Stryczyńska*

◆

Streszczenie

W pracy przedstawiono wstępne wyniki leczenia paliatywnego metodą brachyterapii HDR i PDR wznów miejscowych nowotworów głowy i szyi. 47 chorych ze wznową miejscową nowotworu głowy i szyi leczonych było metodą brachyterapii HDR i PDR w okresie od 05.06.2001 do 31.12.2002 w Wielkopolskim Centrum Onkologii i w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej AM w Poznaniu. Wszyscy chorzy zdyskwalifikowani zostali od leczenia chirurgicznego i radioterapii wiązkami zewnętrznymi ze względu na zaawansowanie choroby oraz przebyte leczenie. Średni okres pomiędzy rozpoznaniem guza pierwotnego oraz wznowy wynosił 9.7 miesięcy. 34 chorych leczonych było metodą brachyterapii HDR dawką frakcyjną 4 Gy, w 5 frakcjach, 13 chorych leczonych było metodą brachyterapii PDR dawką łączną od 20 do 40 Gy, w jednej (n=9) lub dwóch fazach leczenia (n=4). Analizie poddano stopień remisji po 1, 3 i 6 miesiącach od zakończenia leczenia oraz powikłania wczesne. Po 4 tygodniach od zakończenia leczenia całkowitą remisję (CR) stwierdzono u 7 (15%) chorych, częściową remisję (PR) u 31 (65.9%) chorych, brak remisji (NR) u 5 (10.6%) chorych i progresję (Progr) u 4 (8.5%) chorych. Odpowiednie odsetki remisji wynosiły: po 3 i 6 miesiącach CR – 5 (10.6%) i 3 (6.4%), PR – 25 (53.2%) i 17 (36.2%), NR i Progr – 17 (36.2%) i 27 (57.4)%. W 35 (74.5%) przypadkach wystąpiła powierzchowna martwica w okresie 6 miesięcy obserwacji. Obie metody brachyterapii były w podobnym stopniu obciążone odsetkiem powikłań. Wnioski: 1. Brachyterapia HDR lub PDR może być efektywną paliatywną metodą leczenia wznowy nowotworu głowy i szyi. 2. Powikłania wczesne związane z wysoką dawką łączną napromieniania są częste i wymagają intensywnego leczenia farmakologicznego.

Hasła indeksowe: nowotwory głowy i szyi, brachyterapia HDR, brachyterapia PDR, wznowa, leczenie paliatywne

Summary

The preliminary results of palliative HDR and PDR brachytherapy in head and neck cancer relapses were presented. 47 patients with locoregional recurrences were treated by means of HDR and PDR brachytherapy between 05.06.2001 and 31.12.2002 in Great Poland Cancer Center and ENT Dept. K. Marcinkowski University of Medical Sciences. All patients were rejected from salvage surgery or distant field irradiation because of tumor advancement and previous treatment. The mean time of the recurrence after the diagnosing of the disease and first treatment was 9.7 month. 34 patients were treated by the means of the HDR brachytherapy with the 5 doses of 4 Gy per fraction, 13 patients were treated by the means of the PDR brachytherapy with the one stage treatment (9 doses) or two stage treatment (4 doses) with total dose ranged between 20–40 Gy. The remission after 1, 3, 6 months after treatment and early complications were assessed. In

7 (15%) patients complete remission (CR), in 31 (65,9%) partial remission (PR) and in 5 (10,6) no response for the brachytherapy (NR) were stated; in the other 4 (8,5%) patients there were progression of the tumor. Percentages of remission after 3 and 6 months were as follows: CR – 5 (10,6%) and 3 (6,4%), PR – 25 (53,2%) and 17 (36,2%), NR and Progr – 17 (36,2%) and 27 (57,4)%. In 35 (74,5%) cases superficial necrosis was observed in 6 month time. The both methods had similar percentages of side effects. HDR or PDR brachytherapy are effective method of palliative treatment in head and neck cancer relapses. Early complications are frequent and demands intensive pharmacological treatment.

Key words: head and neck cancer, HDR brachytherapy, PDR brachytherapy, recurrence, palliative treatment

Przyczyny niepowodzeń w leczeniu nowotworów głowy i szyi to wystąpienie wznowy miejscowej, wznowy w układzie chłonny szczy, przerzutów odległych lub drugiego nowotworu pierwotnego. Chorzy ze wznową miejscową nowotworu głowy i szyi po wcześniejszym radykalnym leczeniu skojarzonym (chirurgii i radioterapii) są najczęściej dyskwalifikowani od powtórnej radioterapii i leczenia wyłącznie objawowo. Nieliczni mogą być poddani chirurgii ratunkowej (*salvage surgery*); radykalność leczenia chirurgicznego pozostaje w tych przypadkach bardzo wątpliwa. Rokowanie przy wystąpieniu wznowy jest prawie zawsze złe, co potwierdzają niskie odsetki 3-letnich przeżyć. W wielu takich przypadkach brachyterapia może być leczeniem z wyboru, opóźniającym postęp choroby oraz poprawiającym jakość życia chorego.

Brachyterapia w leczeniu nowotworów głowy i szyi obejmuje szerokie spektrum wskazań ze względu na potencjalną łatwą dostępność umiejscowienia nowotworu i możliwość implantacji aplikatorów. Jest stosowana w leczeniu nowotworów tej okolicy od wielu lat, przede wszystkim w leczeniu nowotworów wargi, dna jamy ustnej, języka, gardła środkowego, policzka, nosogardła, zatok szczękowych, szyi oraz wznów miejscowych w obszarze wcześniej napromienianym. Tak jak w przypadku innych umiejscowień nowotworów zaletą brachyterapii jest możliwość podania wysokiej dawki w obszarze leczonym z jednoczesnym oszczędzeniem zdrowych tkanek sąsiadujących [9, 24, 29].

Przez wiele lat metodą z wyboru w leczeniu nowotworów głowy i szyi była brachyterapia LDR (*low dose rate*, niska moc dawki), jej efektywność potwierdzono w praktyce klinicznej oraz opublikowanych licznych badaniach [18, 24]. Ze względu na wzrastające znaczenie ochrony radiobiologicznej pacjenta oraz bezpieczeństwo personelu obecnie dominujące znaczenie ma brachyterapia przy użyciu techniki „automatycznego ładowania źródeł” (*remote afterloading*), która jest stosowana w metodzie HDR (*high dose rate*, wysoka moc daw-

ki) i PDR (*pulsed dose rate*, brachyterapia pulsacyjna). Większość proponowanych schematów leczenia oparta jest na wynikach brachyterapii HDR, leczenie metodą PDR jest mniej rozpowszechnione ze względu na krótszy okres jej stosowania i niewielką liczbę opublikowanych dotąd wyników badań [9, 24, 28, 29, 32].

W pracy przedstawiono wstępne wyniki paliatywnej brachyterapii wznów miejscowych nowotworów głowy i szyi. Brachyterapię HDR lub PDR zastosowano u chorych, u których wyczerpano inne metody leczenia.

MATERIAŁ I METODY

47 chorych ze wznową miejscową nowotworu głowy i szyi leczonych było metodą brachyterapii HDR i PDR w okresie od 05.06.2001 do 31.12.2002 w Wielkopolskim Centrum Onkologii oraz w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu. Wszyscy chorzy zdyskwalifikowani zostali od radioterapii wiązkami zewnętrznymi ze względu na przebyte uprzednio leczenie i zastosowaną maksymalną dawkę napromieniania. Stopień zaawansowania choroby nie pozwalał na wdrożenie chirurgii ratującej (*salvage surgery*) lub nie gwarantował radykalności leczenia chirurgicznego.

Kryteria kwalifikacji do paliatywnej brachyterapii obejmowały: guz potwierdzony badaniem histopatologicznym, brak przerzutów odległych, upływanie od zakończenia radioterapii co najmniej trzech miesięcy, wielkość i umiejscowienie guza umożliwiające założenie aplikatorów oraz stan wydolności chorego wg Karnofsky’ego ≥ 50 . Rutynowe badania przed leczeniem obejmowały badania laboratoryjne (analiza krwi: morfologia, elektrolity, cukier w surowicy, białko całkowite), ocenę stanu przedmiotowego: badanie laryngologiczne wraz z ultrasonograficzną oceną układu chłonnego szyi oraz badanie radiologiczne klatki piersiowej w projekcji AP.

Tabela I. Dane kliniczne chorych z wznową miejscową po leczeniu nowotworu głowy i szyi

Dane kliniczne	Liczba chorych
1. Wiek:	średnia: 51.2 lata
a. < 51.2	23
b. > 51.2	24
2. Płeć:	
a. mężczyźni	37
b. kobiety	10
3. Umieszczenie guza:	
a. dno jamy ustnej i język	20
b. gardło środkowe	12
c. węzły chłonne szyi	5
d. krtań	3
e. nosogardło	3
f. ślinianki	2
g. szczęka górna	2
4. Histopatologia:	
rak płaskonabłonkowy rogowaciejący	21
rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący	23
oblak	3
5. Czas wystąpienia wznowy:	9.7 miesięcy
< 6 miesięcy	14
6–9.7 miesięcy	19
> 9.7 miesięcy	14
6. Leczenie pierwotnego nowotworu:	
a. radioterapia	15
b. operacyjne i radioterapia	26
c. operacyjne, radioterapia i chemioterapia	6
7. Leczenie wznowy:	
a. brachyterapia HDR (5 x 4 Gy)	34
b. brachyterapia PDR (1 x 20 Gy)	9
c. brachyterapia PDR (2 x 20 Gy)	4

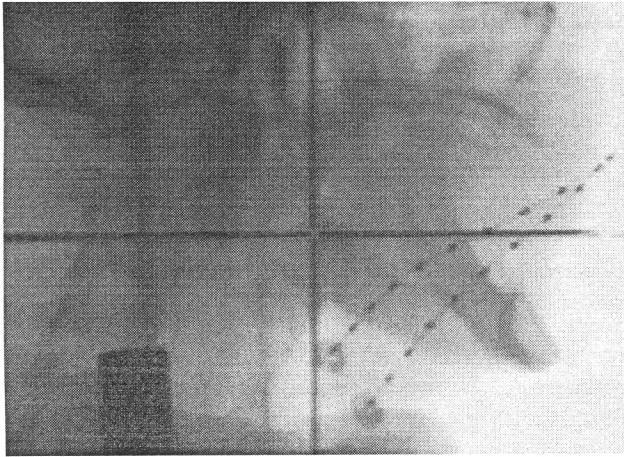
Wiek chorych sięgał od 38 do 75 (średnio 51.2 lata), w grupie było 10 kobiet i 37 mężczyzn. Umieszczenie wznowy nowotworu było następujące: dno jamy ustnej i ruchoma część języka – 20 chorych, gardło środkowe – 12 chorych, węzły chłonne szyi – 5 chorych, okolica tracheostomy – 3 chorych, część nosowa gardła – 3 chorych, ślinianki przyuszne – 2 chorych, szczęka – 2 chorych. Średni przedział czasu pomiędzy rozpoznaniem guza pierwotnego i wystąpieniem wznowy wynosił 9.7 miesięcy.

Pozostałe dane kliniczne chorych przedstawiono w tabeli I.

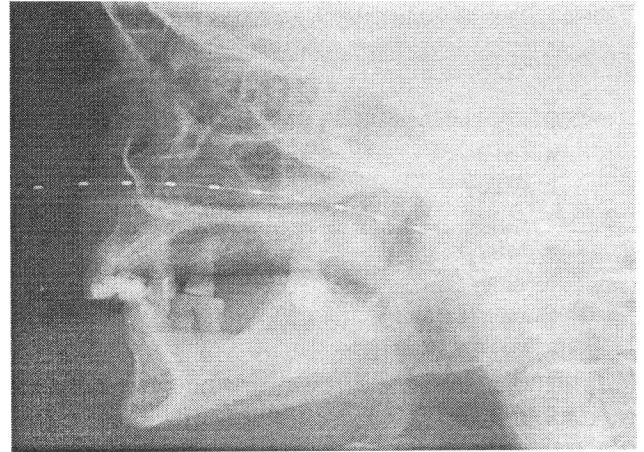
34 chorych leczonych było metodą brachyterapii HDR dawką frakcyjną 4 Gy, w 5 frakcjach co drugi dzień, dawka łączna wynosiła 20 Gy. 13 chorych leczonych było metodą brachyterapii PDR

dawką łączną 20 Gy lub 40 Gy, w jednej (n=9) lub dwóch fazach leczenia (n=4). Dawkę 20 Gy podawano w 25 impulsach wielkości 80 cGy, co godzinę impuls. Dwie fazy leczenia po 20 Gy przedzielone były tygodniową przerwą. Dwie fazy leczenia zastosowano, gdy od zakończenia radioterapii ogniska pierwotnego lub teleradioterapii uzupełniającej upłynął czas nie krótszy niż 6 miesięcy, wymagany był dobry stan wydolności chorego (Karnofsky >70) oraz istotna cyto redukcja guza.

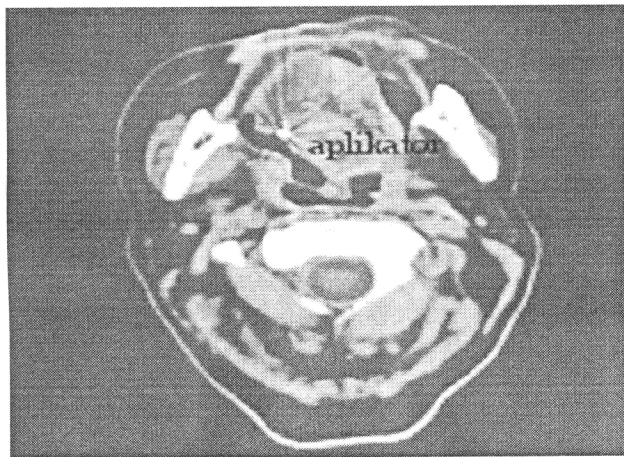
Aplikatory do brachyterapii śródtkankowej PDR (13 chorych) zakładano w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu. Zabieg wykonywano w warunkach sali operacyjnej, w znieczuleniu ogólnym, po dokładnym określeniu obszaru do leczenia (*target volume*). Obszar leczony, wyznaczony za pomocą ba-



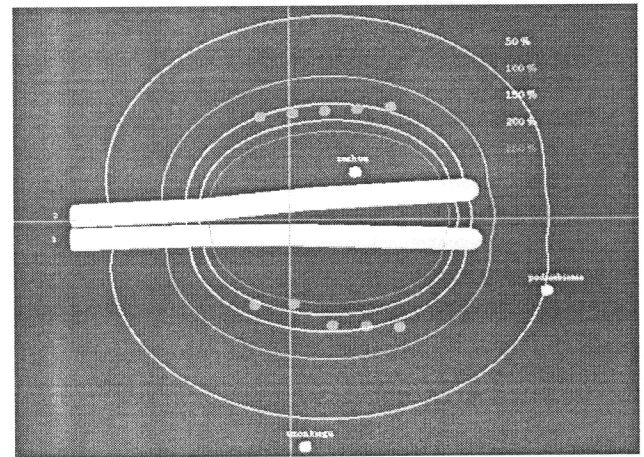
Ryc. 1. Dwa cewniki śródkankowe typu „single-leader” (Nucletron) implantowane w raku dna jamy ustnej, zdjęcie RTG z markerem w środku



Ryc. 3. Cewnik do nosogardła typu French 6 (Nucletron) z markerem w środku, zdjęcie RTG



Ryc. 2. Cewnik śródkankowy typu „single-leader” (Nucletron) w raku dna jamy ustnej, obraz TK z markerem w środku



Ryc. 4. Rozkład izodoz otrzymany po przygotowaniu planu leczenia (system planowania leczenia PLATO), rak dna jamy ustnej

daniami fizykalnego, badań obrazowych oraz uwidoczniony w trakcie zabiegu, obejmował guz lub jego pozostałość wraz z marginesem do 2 cm zdrowych tkanek. Zakładano od 1 do 3 aplikatorów elastycznych typu *single-leader* (Nucletron, Holandia). Założenie aplikatorów było wykonywane jednocześnie z usunięciem guza lub jego cytoredukcją. Zastosowanie ultrasonografii śródoperacyjnej pozwoliło na zobrazowanie obszaru wznowy, marginesu i zdrowych tkanek otaczających oraz centralne i równoległe założenie aplikatorów. Mocowane były one do skóry za pomocą plastikowych guzików oraz szwów ze względu na konieczność zapewnienia unieruchomienia aplikatorów podczas długiego czasu leczenia. Liczba aplikatorów zależała od wielkości obszaru leczonego. Na foto-

grafiach 1–2 przedstawiono widok aplikatorów po weryfikacji zabiegu zdjęciami radiologicznymi i tomografią komputerową.

Brachyterapia PDR rozpoczynana była w okresie od jednego do czterech dni bezpośrednio po zabiegu implantacji aplikatorów.

Aplikatory do brachyterapii kontaktowej HDR (34 chorych) przygotowywano w Pracowni Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Stosowano aplikatory elastyczne typu French 6 z podstawą typu Freiburg (Nucletron, Holandia).

W leczeniu używano od 1 do 2 aplikatorów. Do brachyterapii kontaktowej kwalifikowano płaskie nacieki nowotworowe, o grubości nieprzekraczającej 1.0 cm, o lokalizacji umożliwiającej umocowanie aplikatora. Ze względu na krótki czas leczenia

stosowanego w metodzie HDR aplikatory mocowane były do powierzchni guza za pomocą plastrów i gazików.

W przypadku raka nosogardła stosowano brachyterapię śródjamową – do przewodu nosowego zakładano aplikator typu French 6 umocowany wewnątrz cewnika Foley'a (fot. 3).

Po założeniu aplikatorów przez cały okres trwania brachyterapii stosowano antybiotykoterapię w celu zmniejszenia ryzyka wtórnej infekcji.

Plan leczenia dla każdego chorego przygotowywano za pomocą programu PLATO BPS (wersja 13). Przykładowy rozkład dawki promieniowania przedstawiono na fotografii 4.

Izodoza referencyjna została określona jako 85% wartości dawki w punktach bazowych wyznaczonych w płaszczyźnie centralnej aplikatora lub aplikatorów. Punkt referencyjny był umiejscowiony średnio w odległości 1.65 cm od powierzchni aplikatora (mediana 1.5 cm, od 1.0 do 2.0 cm). Długość aktywna dla postępu źródła wynosiła średnio 2.85 cm (mediana 3.0 cm, od 1.5 do 5.0 cm).

Pacjenci po zakończeniu leczenia pozostawali pod stałą opieką Centrum Onkologii i Przyklinicznej Poradni Laryngologicznej, kontrolne badanie przeprowadzono co miesiąc. Oceniano na podstawie badania klinicznego oraz badań obrazowych stopień uzyskanej remisji po 4 tygodniach oraz po 3 i 6 miesiącach od zakończenia leczenia. Wyniki leczenia oceniano wg skali: (1) całkowita remisja (CR) – cofnięcie się wszystkich objawów oraz brak guza, (2) częściowa remisja (PR) – zmniejszenie się objętości guza o co najmniej 50%, (3) brak remisji (NR) i (4) progresja – wzrost objętości guza o co najmniej 25%. Równolegle oceniano powikłania wczesne. Do oceny statystycznej danych niekategoryzowanych (takich jak wiek chorych oraz odmienne metody brachyterapii) zastosowano model regresji Coxa.

WYNIKI

Po 4 tygodniach od zakończenia leczenia całkowitą remisję (CR) stwierdzono u 7 (15%) chorych, częściową remisję (PR) u 31 (65.9%) chorych, brak remisji (NR) u 5 (10.6%) chorych i progresję (Progr) u 4 (8.5%) chorych. Odpowiednie odsetki odpowiedzi wynosiły: po 3 i 6 miesiącach CR – 5 (10.6%) i 3 (6.4%), PR – 25 (53.2%) i 17 (36.2%), NR i Progr – 17 (36.2%) i 27 (57.4)%. Odsetek uzyskanej poprawy nie różnił się istotnie statystycznie w zależności od stosowanej metody leczenia, wie-

ku, płci, typu histopatologicznego, długości okresu pomiędzy rozpoznaniem ogniska pierwotnego a wystąpieniem wznowy. Korelację stopnia uzyskanej remisji w zależności od wybranych danych klinicznych przedstawiono w tabeli II.

Nie stwierdzono rozszewienia nowotworu do okolicznych węzłów chłonnych; przyczyną niepowodzenia był brak regresji bądź wznowa w tym samym miejscu. W badanej grupie chorych pojawiły się powikłania i obie metody brachyterapii (PDR i HDR) były obciążone ich podobnym odsetkiem. W 35 (74.5%) przypadkach w okresie 6 miesięcy obserwacji wystąpiła powierzchowna martwica. Do innych najczęstszych powikłań należało przemijające nasilenie bólu (25%), infekcja miejscowa (44.3%), przetoka (6%). Powikłania te wymagały intensywnego leczenia farmakologicznego (antybiotykoterapia, leczenie przeciwbólowe, steroidoterapia, inne). W większości przypadków dolegliwości związane z zastosowanym leczeniem ustąpiły w okresie 1–2 miesięcy.

DYSKUSJA

Brachyterapia jest metodą leczenia powszechnie stosowaną w leczeniu nowotworów głowy i szyi w państwach zachodniej Europy i USA, jednak w Polsce w niewielu ośrodkach jest stosowana rutynowo. W 2002 roku w całej Polsce u chorych na nowotwory głowy i szyi zastosowano ją jedynie w 117 przypadkach. Właściwe przeprowadzenie tego leczenia wymaga odpowiedniego wyposażenia ośrodka leczącego w komputerowe systemy planowania leczenia, tomograf komputerowy, rezonans magnetyczny oraz ścisłej współpracy lekarzy różnych specjalności: radioterapeutów, laryngologów, chirurgów szczękowych, chirurgów – onkologów, wreszcie fizyków medycznych. W niektórych przypadkach (nowotwory dna jamy ustnej, języka, wargi, nosogardła, policzka) zasady leczenia są dobrze opracowane i udokumentowane, w innych istnieją rozbieżności co do zasad kwalifikacji, rozpiętości dawek promieniowania i sekwencji leczenia skojarzonego. Opublikowano niewiele doniesień dotyczących wyników leczenia metodą brachyterapii HDR; jeszcze mniej – dotyczących stosowanej od lat 90. – metody PDR [9, 21, 28, 32]. Kontynuowanie badań jest wskazane również celem analizy wczesnych i późnych powikłań leczenia oraz wpływu leczenia skojarzonego na poprawę jakości życia w grupie chorych leczonych paliatywnie.

Tabela II. Zależność stopnia uzyskanej remisji po 4 tygodniach od zakończenia leczenia a wybrane dane kliniczne

Dane kliniczne	Liczba chorych	CR	PR	NR i Progr
1. Wiek:	śr.: 51.2	7 (15%)	31 (65.9%)	9 (19.1%)
a. < 51.2	23	3	14	6
b. > 51.2	24	4	17	3
2. Płeć:				
a. mężczyźni	37	5	25	7
b. kobiety	10	2	6	2
3. Umiejscowienie guza:				
a. dno jamy ustnej i język	20	2	14	4
b. gardło środkowe	12	1	8	3
c. węzły chłonne szyi	5	1	4	0
d. krtań	3	1	1	1
e. nosogardło	3	1	2	0
f. ślinianki	2	1	1	0
g. szczęka górna	2	0	1	1
4. Histopatologia:				
rak płaskonabłonkowy rogowaciejący	21	3	14	4
rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący	23	4	15	4
oblak	3	0	2	1
5. Czas wystąpienia wznowy:	9.7 msc			
x 6 mies.	14	1	10	3
6–9.7 mies.	19	3	12	4
> 9.7 mies.	14	3	9	2
7. Leczenie wznowy:				
b. brachyterapia HDR (5 x 4 Gy)	34	5	23	6
b. brachyterapia PDR (1 x 20 Gy)	9	1	6	2
c. brachyterapia PDR (2 x 20 Gy)	4	1	2	1

Skróty:

CR – *complete remission*, całkowita remisjaPR – *partial remission*, częściowa remisjaNR – *no remission*, brak remisjiProgr – *progression*, progresja

Śr. – średni

mies. – miesiąc

Powtórna radioterapia nowotworów głowy i szyi w obszarze poprzednio napromienianym jest leczeniem trudnym i wymagającym wyjątkowej dokładności. W niektórych przypadkach możliwe jest zastosowanie napromieniania z zewnątrz, jest ono jednak rzadko stosowane ze względu na niewielką skuteczność i wysoki odsetek powikłań [2, 9, 34]. Efektem spadku dawki odwrotnie proporcjonalnie do kwadratu odległości od źródła promieniotwórczego stosowanego w brachyterapii jest większa redukcja dawki w zdrowych tkankach sąsiadujących. Efektu tego nie można uzyskać stosując napromienianie wiązkami zewnętrznymi. Skuteczne leczenie wznów lub drugich nowotworów głowy i szyi wymaga jednak podania wysokich dawek (>60 Gy),

co najczęściej nie jest możliwe. Odsetki kontroli miejscowej nie przekraczają zwykle 30–40% po 2 latach [3, 6, 8, 10].

Zastosowanie brachyterapii w leczeniu nowotworów głowy i szyi umożliwia:

1. leczenie z zachowaniem funkcji narządów,
2. podanie wysokiej dawki promieniowania w guzie (wzrost prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia),
3. ograniczenie dawki w otaczających tkankach zdrowych dzięki szybkiemu spadkowi dawki z odległością, oraz precyzyjne trójwymiarowe planowanie leczenia.

Tylko w kilku pracach [17, 22, 23, 25] doniesiono o uzyskaniu kontroli miejscowej dochodzącej do

Tabela III. Wyniki leczenia metodą brachyterapii wznów miejscowych nowotworów głowy i szyi

Autor (piśm.)	Liczba chorych	Brachyterapia	EBRT	Wyniki
Syed i wsp. [33]	29	¹⁹² Ir (50–70) Gy	nie	18–36 mies., LC – 63%
Par i wsp. [20]	35	¹²⁵ I (83 Gy)	nie	5-let DFS 41%, 5-let NED 29%
Vikram i wsp. [35]	21	¹²⁵ I (60–80 Gy)	nie	wysoki odsetek niepowodzeń
Stevens i wsp. [30]	85	¹⁹² Ir (4 chorych)	tak (82 chorych)	5-let przeżycie 17%, LC 27%
Zelevsky i wsp. [37]	100	¹⁹² Ir 40.2 Gy – 33 chorych; ¹²⁵ I 171 Gy – 84 chorych	nie	Przeżycie ogółem: 12 mies. – 44%, 24 mies. – 20%
Krull i wsp. [11]	19	¹⁹² Ir (10–30 Gy)	nie	24 mies. LC – 34%, 12 mies. przeżycie – 29%, 24 mies. przeżycie – 24%
Nag i wsp. [19]	7	IOHDR 15 Gy	nie	LC – 57%, średni DFS – 9 mies.
Emami i wsp. [5]	87	¹⁹² Ir*	nie	LC – 37% po 2 latach
Donath i wsp. [4]	12	HDR 3 Gy x 8	nie	25% DFS po 2–16 mies.
Leung i wsp. [12]	91	24–45 Gy HDR (8 chorych); 14.8 Gy HDR i EBRT (42 chorych)	tak (83 chorych)	5-letnie przeżycie ogółem – 30%, 5-letnie przeżycie specyficzne dla choroby – 33%, 5-letnie DFS – 38%

Skróty:

LC – local control, kontrola miejscowa

EBRT – external beam radiotherapy, radioterapia wiązkami zewnętrznymi

HDR – high dose rate, wysoka moc dawki

IOHDR – intraoperative high dose rate, brachyterapia śródoperacyjna HDR

DFS – Disease Free Survival, przeżycie wolne od choroby

NED – No Evidence of Disease, brak objawów choroby

mies. – miesiąc

80% przypadków. Wyniki te mogą być lepsze niż wyniki chirurgii ratunkowej (*salvage surgery*) po radioterapii: odsetek kontroli miejscowej po chirurgii w raku języka sięga 27–39% [36].

Mazon i wsp. [17] leczyli metodą brachyterapii 70 chorych z nowotworami głowy i szyi w obszarze pierwotnie napromienianym. Odsetek kontroli miejscowej wyniósł 72% po dwóch latach. Peiffert i wsp. [23] zastosowali ratunkową brachyterapię u 73 chorych ze wznową raka gardła środkowego po wcześniejszej radioterapii. 5-letni odsetek kontroli miejscowej dla guzów o zaawansowaniu T1 N0 i T2 N0 wynosił 80% i 67%, odpowiednio, odsetek niepowodzeń miejscowych wynosił 10% w obu grupach. Powikłania drugiego stopnia wystąpiły u 13% chorych. Nie stwierdzono powikłań 3 i 4 stopnia. Pommier i wsp. [25] również nie stwierdzili ostrych ciężkich powikłań. Te wyniki dowodzą, że wysoki odsetek odpowiedzi z minimalnym ryzykiem objawów ubocznych jest możliwy do uzyskania po zastosowaniu brachyterapii w doświadczonych ośrodkach i po dokładnej selekcji chorych.

Nie wszystkie publikowane wyniki badań są tak optymistyczne [1–3, 13, 14, 27]. Puthawala i wsp. [26] opisali grupę 220 chorych, w której stwierdzono średnie lub ciężkie powikłania u 27% chorych. Le-

vendag i wsp. [14] stwierdzili u 20/73 chorych (28%) nasilone powikłania wczesne. Mazon i wsp. [17] zaobserwowali owrzodzenia oraz powierzchowną martwicę u 27% chorych. Inni autorzy stwierdzili liczne ciężkie powikłania dochodzące nawet do 50–60% chorych [2, 3, 13, 15], wśród nich odsetek martwic sięgał 14–15% [15] oraz powikłania 4 stopnia – do 7% [1]. W porównaniu z napromienianiem wiązkami zewnętrznymi autorzy podkreślają jednak, że brachyterapia zmniejsza odsetek powikłań [14], co jest uwarunkowane starannym przygotowaniem planu leczenia oraz stosowaniem niskich dawek frakcyjnych i łącznych [7, 9, 16] (tabela III).

Wyniki przedstawione przez nas są wynikami wstępnymi ze względu na krótki, 6-miesięczny okres obserwacji leczonych chorych. Krótki okres obserwacji wynika z prognozowanego krótkiego okresu przeżycia w tej grupie chorych. Podjęte leczenie miało charakter paliatywny, co usprawiedliwia przedstawienie wstępnych wyników, ponadto poruszany problem ma istotne znaczenie kliniczne ze względu na dużą liczbę chorych wymagających podjęcia decyzji terapeutycznej po wystąpieniu wznowy miejscowej nowotworu niekwalifikującej się do leczenia chirurgicznego. Niewielka jest także liczba publikacji na ten temat.

Zastosowana metoda brachyterapii była jedyną metodą możliwą do zastosowania w wyżej opisanych przypadkach ze względu na dyskwalifikację od zabiegu chirurgicznego lub napromieniania z zewnątrz. Zwraca uwagę duży odsetek wznów po radioterapii występujący w okresie 6 miesięcy od zakończenia leczenia (14, 29.8%) oraz przed upływem 9.7 miesięcy (33, 70.2%) – średniej w całej grupie. Ryzyko wystąpienia wznowy jest więc największe w pierwszym półroczu po zakończeniu leczenia a pacjenci w tym okresie powinni być poddani częstym kontrolom onkologicznym. U części chorych uzyskano zadowalający efekt kontroli miejscowej, w pierwszym miesiącu wynoszący 80.9% (CR + PR), w trzecim miesiącu – 63.8% i szóstym miesiącu – 42.6%. U większości chorych uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz poprawę jakości życia, np. możliwości połykania. Powikłania po brachyterapii występowały dość często, szczególnie w postaci powierzchownej martwicy, jednak po intensywnym leczeniu farmakologicznym w prawie wszystkich przypadkach zostały one opanowane. Dalsze badania są niezbędne w celu określenia najlepszego schematu leczenia, kryteriów kwalifikacji oraz doskonalenia technik implantacji aplikatorów i przygotowywania planu leczenia.

WNIOSKI

1. Brachyterapia HDR lub PDR może być efektywnym paliatywnym leczeniem wznowy nowotworu głowy i szyi.
2. Powikłania wczesne związane z wysoką dawką sumaryczną napromieniania są częste i wymagają intensywnego leczenia farmakologicznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Bollet M.A., Lapeyre M., Marchal C. i wsp.: Cervical lymph node relapses of head-and-neck squamous cell carcinoma: Is brachytherapy a therapeutic option? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001, 51, 1305.
2. Choo R., Grimard L., Esche B. i wsp.: Brachytherapy of neck metastases. *J. Otolaryngol.* 1993, 22, 54.
3. Cornes P.G., Cox H.J., Rhys-Evans P.R. i wsp.: Salvage treatment for inoperable neck nodes in head-and-neck cancer using combined ¹⁹²Ir brachytherapy and surgical reconstruction. *Br. J. Surg.* 1996, 83, 1620.
4. Donath D., Vuong T., Shnouda G. i wsp.: The potential uses of high-dose-rate brachytherapy in patients with head and neck cancer. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1995, 252, 321.
5. Emami B., Scott C., Perez C.A. i wsp.: Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the radiation therapy oncology group. *Int. Radiat. Oncol. Phys.* 1996, 34(5), 1097.
6. Fischer M., Stuben G., Stuschke M. i wsp.: Brachytherapy with iridium-192 in the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Laryngorhinootologie* 2002, 81, 106.
7. Fontanesi J., Hetzler D., Ross J.: Effect of dose rate on local control and complications in the reirradiation of head and neck tumors with interstitial ¹⁹²Ir. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989, 17, 365.
8. Friedrich R.E., Krull A., Schwarz R. i wsp.: Salvagebehandlung fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx. Ergebnisse der interstitiellen HDR-Brachytherapie in Kombination mit ablativer Tumor-chirurgie. *Strahlenther Onkol.* 1997, 173, 507.
9. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Gerbaulet A., Potter R., Mazon J.-J., Meertens H., Van Limbergen E. (eds). ESTRO, Bruksela 2002.
10. Grabenbauer G.G., Rodel C., Brunner T. i wsp.: Interstitial brachytherapy with ¹⁹²Ir low-dose-rate in the treatment of primary and recurrent cancer of the oral cavity and oropharynx. Review of 318 patients treated between 1985 and 1997. *Strahlenther Onkol.* 2001, 177, 338.
11. Krull A., Friedrich R.E., Schwarz R. i wsp.: Interstitial high dose rate brachytherapy in locally progressive or recurrent head and neck cancer. *Anticancer Res.* 1999, 19, 2695.
12. Leung T.W., Tung S.Y., Sze W.K. i wsp.: Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 48, 1331.
13. Leung T.W., Tung S.Y., Sze W.K. i wsp.: Salvage brachytherapy for patients with locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 47, 405.
14. Levendag P.C., Meeuwis C.A., Visser A.G.: Reirradiation of recurrent head-and-neck cancers: External and/or interstitial radiation therapy. *Radiother. Oncol.* 1992, 23, 6.
15. Maulard C., Housset M., Delanian S. i wsp.: Salvage split course brachytherapy for tonsil and soft palate carcinoma: treatment techniques and results. *Laryngoscope* 194, 104, 359.
16. Mazon J.-J., Crook J.M.: Effect of dose rate on local control and necrosis in the reirradiation of faucial arch squamous cell carcinoma with interstitial ¹⁹²Ir. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990, 18, 1275.
17. Mazon J.-J., Lamglois D., Glaubiger D. i wsp.: Salvage irradiation of oropharyngeal cancers using ¹⁹²Ir wire implants: 5-year results of 70 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987, 13, 957.
18. Mazon J.J., Noel G., Simon J.M.: Head and neck brachytherapy. *Semin Radiat. Oncol.* 2002, 12, 95.

19. Nag S., Schuller D.E., Martinez-Monge R. i wsp.: Intraoperative high dose rate brachytherapy can be used to treat patients with previously irradiated head and neck recurrences at inaccessible sites. *Rev. Med. Univ. Navarra* 1999, 43(2), 17.
20. Par R.I., Liberman F.Z., Lee D.J. i wsp.: Iodine-125 seed implantation as adjunct to surgery in advance recurrent squamous cell cancer of head and neck. *Laryngoscope* 1991, 101, 405.
21. Peiffert D., Castelain B., Thomas L., Ardiet J.M., Baillet F., Mazon J.J.: Pulsed dose rate brachytherapy in head and neck cancers. Feasibility study of a French cooperative group. *Radiother. Oncol.* 2001, 58, 71.
22. Peiffert D., Pernot M., Hoffstetter S.: Reirradiation by interstitial brachytherapy alone of cancers of the oropharynx in previously irradiated areas. *Radiother. Oncol.* 1992, 25, 147.
23. Peiffert D., Pernot M., Malissard L. i wsp.: Salvage irradiation by brachytherapy of velotonsillar squamous cell carcinoma in a previously irradiated field: results in 73 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994, 29, 681.
24. Pierquin B., Marinello G.: *A Practical Manual of Brachytherapy*, Madison, Wisconsin. Medical Physics. Publishing, 1996.
25. Pommier P., Bolot G., Martel I. i wsp.: Salvage brachytherapy of posterior pharyngeal wall squamous cell carcinoma in a previously irradiated area. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997, 38, 53.
26. Puthawala A., Nisar Syed A.M., Gamie S. i wsp.: Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: long-term results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 51, 354.
27. Righi P.D., Weisberger E.C., Krakovits P.R. i wsp.: Wound complications associated with brachytherapy for primary or salvage treatment of head-and-neck cancer. *Laryngoscope* 1997, 107, 1464.
28. Skowronek J., Piotrowski T., Zwierzchowski G.: PDR brachytherapy – describing of a method and a review of clinical applications. *Rep. Pract. Oncol. Radioth.* 2001, 4, 197.
29. Speiser B.L., Mould R.F.: *Brachytherapy for the 21st Century*, Nucletron B.V., 1999.
30. Stevens J.R., Britsch A., Moss W.: High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994, 29, 687.
31. Stewart F.A.: Re-treatment after full-course radiotherapy: Is it a viable option?. *Acta Oncol.* 1999, 38, 855.
32. Strnad V., Geiger M., Lotter M., Sauer R.: The role of pulsed-dose-rate brachytherapy in previously irradiated head-and-neck cancer. *Brachytherapy* 2003, 2, 158.
33. Syed A.M.N., Feder B.H., George F.W.: Persistent carcinoma of the oropharynx and oral cavity retreated by afterloading interstitial 192Ir implant. *Cancer* 1977, 39, 2443.
34. Tercilla O.F., Schmidt-Ullrich R., Wazer D.E. i wsp.: Reirradiation of head and neck neoplasms using twice-a-day scheduling. *Strahlenther. Onkol.* 1993, 169, 285.
35. Vikram B., Strong E., Shah J. i wsp.: Intraoperative radiotherapy in patients with recurrent head and neck cancer. *Am. J. Surg.* 1985, 150, 485.
36. Yuen A.P., Wei W.I., Lam L.K. i wsp.: Results of surgical salvage of locoregional recurrence of carcinoma of the tongue after radiotherapy failure. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1997, 106, 779.
37. Zelefsky M.J., Zimberg S.H., Raben A. i wsp.: Brachytherapy for locally advanced and recurrent lymph node metastases. *J. Brachyther. Int.* 1998, 14, 123.

Adres autora:
dr n. med. Janusz Skowronek
Pracownia Brachyterapii Ogólnej
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
tel. +48618540654, 0602618538
faks +48618521948
e-mail: janusko@priv6.onet.pl

Pracę nadesłano: 6.02.2004 r.