

Cel pracy: Analizie poddano grupę chorych na zaawansowanego raka przełyku, leczonych paliatywnie metodą brachyterapii HDR, u których w przeszłości wykryto i leczono nowotwór o innym umiejscowieniu. Porównano wyniki leczenia z grupą chorych leczonych tą samą metodą i o podobnym stopniu zaawansowania, bez obciążonego wywiadu.

Materiał i metody: Od maja 1999 do maja 2001 r. leczono w Wielkopolskim Centrum Onkologii 22 chorych na raka przełyku metodą brachyterapii HDR. Wszyscy chorzy zostali zdyskwalifikowani od zabiegu oraz radykalnej radioterapii ze względu na zaawansowanie choroby. W przeszłości chorowali z powodu innego nowotworu złośliwego. Zastosowano leczenie w dawce 22,5 Gy w trzech frakcjach co tydzień. Grupę kontrolną stanowiło 91 chorych, leczonych w tym samym okresie metodą brachyterapii, bez przebytego w przeszłości nowotworu. Chorych poddano obserwacji klinicznej przez 12 mies., oceniając remisję miejscową oraz czas przeżycia w zależności od wybranych cech klinicznych.

Wyniki: Średni czas przeżycia ogółem w grupie chorych na raka przełyku wynosił 7,1 mies. (w grupie kontrolnej – 8,2 mies.). Nie stwierdzono różnicy w czasie przeżycia pomiędzy grupą badaną i kontrolną (log-rank test, $p=0,37$). W pierwszej (badanej) grupie chorych na raka przełyku stwierdzono zależność pomiędzy długością przeżycia a wiekiem chorych (log-rank test, $p=0,04$) oraz długością nacieku (log-rank test, $p = 0,001$). Nie stwierdzono zależności pomiędzy czasem przeżycia ogółem a płcią chorych (log-rank test, $p=0,12$), stanem wydolności chorego (log-rank test, $p=0,06$) oraz długością okresu pomiędzy kolejnymi nowotworami (log-rank test, $p=0,07$).

Wnioski: 1. Przebyty w przeszłości nowotwór złośliwy nie wpływa na skrócenie czasu przeżycia chorych

Paliatywna brachyterapia HDR chorych na raka przełyku leczonych w przeszłości z powodu innego nowotworu

HDR brachytherapy in palliative treatment of advanced esophageal cancer. Influence of previous cancer on treatment results

Janusz Skowronek¹, Tomasz Piotrowski²

¹ Oddział Radioterapii Ogólnej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

² Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

WSTĘP

Jedynie 10 do 20 proc. chorych na raka przełyku może być leczonych chirurgicznie. W pozostałej grupie chorych guz nacieka często zewnętrzną ścianę przełyku, co wpływa na wzrost prawdopodobieństwa przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych; przy wielkości guza powyżej 5 cm sięga ono 50–60 proc. [1–5].

Chorzy niezakwalifikowani do radykalnego leczenia chirurgicznego z powodu umiejscowienia guza lub zaawansowania klinicznego stanowią grupę o złym rokowaniu.

Radioterapia i/lub chemioterapia jest leczeniem standardowym w tej grupie chorych. Najczęściej jest stosowana paliatywnie. Chorzy giną z powodu niewyleczenia ogniska pierwotnego oraz naciekania sąsiadujących narządów. Często aspiracja pokarmu lub wytworzenie się przetoki przełykowo-oskrzelowej powodują rozwój zapalenia płuc, prowadzącego zwykle do śmierci.

Wewnątrzprzełykowa brachyterapia umożliwia podanie wysokiej dawki napromieniania w obszarze guza, z jednoczesną ochroną są-

siadających tkanek, co jest efektem szybkiego spadku dawki napromieniania wraz z kwadratem odległości od drogi przesuwu źródła.

Brachyterapia jest też leczeniem o mniejszym niż w przypadku teleterapii odsetku powikłań późnych [6–10]. Głównym celem tego leczenia jest poprawa połykania (zmniejszenie nasilenia dysfagii), zmniejszenie nasilenia bólu i częstości krwawień co wpływa na poprawę jakości życia chorych [7, 11, 12].

Część chorych zgłaszających się do leczenia z powodu raka przełyku chorowała i była leczona w przeszłości z powodu innego nowotworu. Niewyjaśniony jest dotąd związek pomiędzy przebyłym wcześniej innym nowotworem a rokowaniem i szansą na wyleczenie chorego na raka przełyku.

W pracy omówiono dane kliniczne oraz wyniki leczenia metodą brachyterapii HDR chorych na raka przełyku, których w przeszłości leczono z powodu innego nowotworu. Analizie poddano zagadnienie wpływu przebytego nowotworu na rokowanie chorych na raka przełyku.

powtórnie zgłaszających się do leczenia z powodu raka przełyku.

2. Brachyterapia HDR jako samodzielne leczenie paliatywne zmniejsza nasilenie dysfagii, a tym samym poprawia jakość życia u zdecydowanej większości chorych.

3. Wpływ na długość przeżycia miały: długość nacieku nowotworu oraz wiek chorych w momencie zachorowania na raka przełyku.

Słowa kluczowe: rak przełyku, brachyterapia HDR, drugi nowotwór.

MATERIAŁ I METODY

Materiał

22 chorych na raka przełyku, z rozpoznaniem i leczonym w przeszłości innym nowotworem, leczono metodą brachyterapii HDR od maja 1999 r. do maja 2001 r. w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Stanowiło to 14,4 proc. (22/153) wszystkich chorych leczonych w tym okresie z powodu raka przełyku.

Chorzy zostali zdyskwalifikowani od zabiegu chirurgicznego lub radykalnej teleterapii z powodu zaawansowania klinicznego.

Najczęściej rozpoznaniem i leczonym wcześniej nowotworem był rak krtani (n=6), rak płuca (n=4) i rak żołądka (n=3). Inne nowotwory to rak skóry (n=2), sutka, migdałka podniebiennego, odbytnicy, dna jamy ustnej, wargi dolnej, pęcherza moczowego, gardła środkowego. We wszystkich przypadkach badanie histologiczne potwierdziło rozpoznanie raka przełyku jako drugiego pierwotnego nowotworu. W momencie rozpoznania raka przełyku wszyscy chorzy z tej grupy znajdowali się w całkowitej remisji po zakończeniu leczenia pierwszego nowotworu.

Średni okres pomiędzy rozpoznaniem obu nowotworów wynosił 37,5 mies. Pozostałe dane kliniczne chorych zawarto w tab. 1.

Grupa kontrolna liczyła 91 chorych na raka przełyku, leczonych w tym samym okresie obserwacji paliatywnie metodą brachyterapii HDR z powodu pierwszego nowotworu.

Leczenie

Po premedykacji (Midazolam 2,5 mg podskórnie) pojedynczy aplikator wewnątrzprzełykowy był umieszczony w przełyku drogą przez jamę ustną, końcówkę mocowano w żołądku. Stosowano standardowe aplikatory przełykowe o średnicy 2,8 i 3,2 mm. Aplikatory te zostały wybrane do brachyterapii z powodu ich mniejszej średnicy (niż np. apli-

katory typu *boogie*), co umożliwiła ich implantację w przypadku guzów obturujących w znacznym stopniu światło przełyku. Ocenę stopnia obturacji przeprowadzono na podstawie wykonanych badań: gastrokopii, TK klatki piersiowej oraz zdjęć rentgenowskich.

Leczenie przeprowadzono przy pomocy izotopu Irydu 192 o aktywności 10 Ci, stosowano aparaturę HDR-GAMMAMED 12i (Dr Sauerwein GMBH, Niemcy). Plan leczenia wykonano przy pomocy programu ABACUS.

Wszyscy chorzy otrzymali dawkę całkowitą 22,5 Gy w trzech frakcjach co tydzień. Dawkę sspecyfikowano w odległości 1 cm od osi przesuwu źródła. Obszar leczenia (*Target Volume*) obejmował guz określany radiologicznie oraz wcześniej oceniony w trakcie gastrokopii wraz z 2-centymetrowym marginesem proksymalnie i dystalnie od guza.

Metodyka badań

Remisję stopnia dysfagii oraz innych cech klinicznych oceniono po 4 tyg. od zakończenia leczenia, następnie w 3., 6. i 12. mies. obserwacji. Każdorazowo celem oceny stopnia remisji oprócz oceny klinicznej wykonano badanie rentgenowskie przewodu pokarmowego, tomografię komputerową, w niektórych przypadkach gastrokopię.

Przeżycie chorych w grupie badanej było porównane z wybranymi czynnikami klinicznymi: stopniem remisji po 4 tyg. od zakończenia leczenia, wiekiem chorych, płcią, histopatologią, skalą Karnofsky'ego, stopniem klinicznego zaawansowania, umiejscowieniem guza, długością nacieku, stopniem dysfagii.

Oceniono odpowiedź na leczenie oraz długość przeżycia w porównaniu z drugą grupą chorych (kontrolną) leczonych metodą brachyterapii HDR z powodu pierwszego rozpoznanego nowotworu przełyku w tym samym badanym okresie.

Purpose: To analyze treatment results of palliative HDR brachytherapy in patients with advanced esophageal cancer treated previously for another cancer. The results were compared with those obtained in a group of patients treated for the first cancer.

Material and methods: In the period from May 1999 to May 2001 in Great Poland Cancer Center there were treated 22 patients with inoperable esophageal carcinoma which were in the past treated for another cancer. All patients became disqualified from surgical treatment and radical radiotherapy due to the advance of the disease. High dose rate brachytherapy of 22.5 Gy counted in distances 1 cm from tube axis was used. A control group consisted of 91 patients treated with brachytherapy for the first cancer in the same period. Patients were subject to clinical and radiological observation rating local remission and comparing survival time with chosen clinical factors.

Results: Median survival time in the first group of patients was 7.1 months, in the control group of patients – 8.2 months. No differences between these two groups were measured (log-rank test, $p=0.37$). Longer median survival time was observed when tumour length was below 10 cm, then when it was over 10 cm (log-rank test, $p=0.001$). Significant correlation was observed between the survival rate and age (log-rank test, $p=0.04$). Significant correlations were not found between survival and Karnofsky performance status (log-rank test, $p=0.06$), sex (log-rank test, $p=0.12$) and length of interval between tumours (log-rank test, $p=0.07$).

Conclusions: 1. Past cancer did not have an influence on the survival of patients with advanced esophageal cancer.

2. HDR brachytherapy of advanced esophageal cancer allowed for

Ocena statystyczna

Czas przeżycia określono jako czas od rozpoczęcia radioterapii do upływu 12 mies. obserwacji lub zgonu chorego. Do oceny czasu przeżycia zastosowano analizę jednoczynnikową przy pomocy metody Kaplan-Meiera oraz testu *log-rank* i F. Cox. Dla danych niekategoryzowanych (takich jak wiek chorych) zastosowano model regresji Coxa.

WYNIKI

Po 4 tyg. od zakończenia leczenia u większości chorych stwierdzono poprawę kliniczną. Całkowitą remisję (CR) potwierdzoną radiologicznie stwierdzono u 5 (22,7 proc.) chorych, częściową remisję (PR) u 15 (68,2 proc.) chorych, brak remisji u 2 (9,1 proc.) chorych (tab. 1.).

Średni czas przeżycia ogółem w grupie chorych na raka przełyku wynosił 7,1 mies. (w grupie kontrolnej – 8,2 mies.).

Nie stwierdzono różnicy w czasie przeżycia pomiędzy grupą badaną i kontrolną (ryc. 1., tab. 5., *log-rank test*, $p=0,37$, F. Cox, $p=0,17$).

Poddano analizie wybrane czynniki rokownicze.

W pierwszej (badanej) grupie chorych na raka przełyku stwierdzono zależność pomiędzy długością przeżycia a długością nacieku (ryc. 2., tab. 3., *log-rank test*, $p=0,001$) oraz wiekiem chorych (ryc. 4., tab. 3., *log-rank test*, $p=0,04$). Nie stwierdzono zależności pomiędzy czasem przeżycia ogółem a płcią chorych (*log-rank test*, $p=0,12$), stanem wydolności chorego (*log-rank test*, $p=0,06$) oraz długością okresu pomiędzy kolejnymi

Tab. 1. Dane kliniczne chorych na raka przełyku z przebyłym w przeszłości nowotworem – 22 chorych

Dane kliniczne	Chorzy
1. Wiek	średni: 66 lat
2. Płeć	
mężczyzna:	16 (72,7 proc.)
kobieta:	6 (27,3 proc.)
3. Skala Karnofsky'ego:	
50	1 (4,5 proc.)
60	11 (50,0 proc.)
70	8 (36,4 proc.)
80	2 (9,1 proc.)
4. Średnia przerwa pomiędzy nowotworami:	37,5 mies.
5. Umiejscowienie guza:	
szyjny	2 (9,1 proc.)
piersiowy górny	5 (22,7 proc.)
piersiowy środkowy	9 (40,9 proc.)
piersiowy dolny	6 (27,3 proc.)
brzuszny	0 (0,0 proc.)
6. Zaawansowanie kliniczne:	
1	4 (18,2 proc.)
2	12 (54,5 proc.)
3	6 (27,3 proc.)
7. Długość nacieku:	
≤10 cm	14 (63,6 proc.)
>10 cm	8 (36,4 proc.)
8. Stopień dysfagii:	
0	0
1	0
2	7 (31,8 proc.)
3	12 (54,6 proc.)
4	3 (13,6 proc.)

improvement of dysphagia in most patients.

3. Length of tumour infiltration and age of patients had an influence on survival.

Key words: esophageal cancer, HDR brachytherapy, second cancer.

Tab. 2. Dane kliniczne chorych na raka przełyku z grupy kontrolnej (n=91)

Dane kliniczne	Liczba chorych
1. Wiek	średni: 59,4 lata
2. Płeć	
mężczyźni:	75 (82,4 proc.)
kobiety:	16 (17,6 proc.)
3. Skala Karnofsky'ego:	
50	9 (9,9 proc.)
60	39 (42,9 proc.)
70	36 (39,5 proc.)
80	7 (7,7 proc.)
4. Umiejscowienie:	
odcinek szyjny	6 (6,6 proc.)
piersiowy górny	10 (11,0 proc.)
piersiowy środkowy	46 (50,5 proc.)
piersiowy dolny	25 (27,5 proc.)
brzuszny	4 (4,4 proc.)
5. Zaawansowanie kliniczne:	
1	11 (12,2 proc.)
2	40 (43,9 proc.)
3	40 (43,9 proc.)
6. Długość nacieku:	
≤10 cm	70 (76,9 proc.)
>10 cm	21 (23,1 proc.)
7. Stopień dysfagii:	
0	0
1	0
2	16 (17,6 proc.)
3	53 (58,2 proc.)
4	22 (24,2 proc.)

Tab. 3. Jednoczynnikowa analiza zmiennych kategoryzowanych dla czynników rokowniczych. F-Cox, alfa=0,05

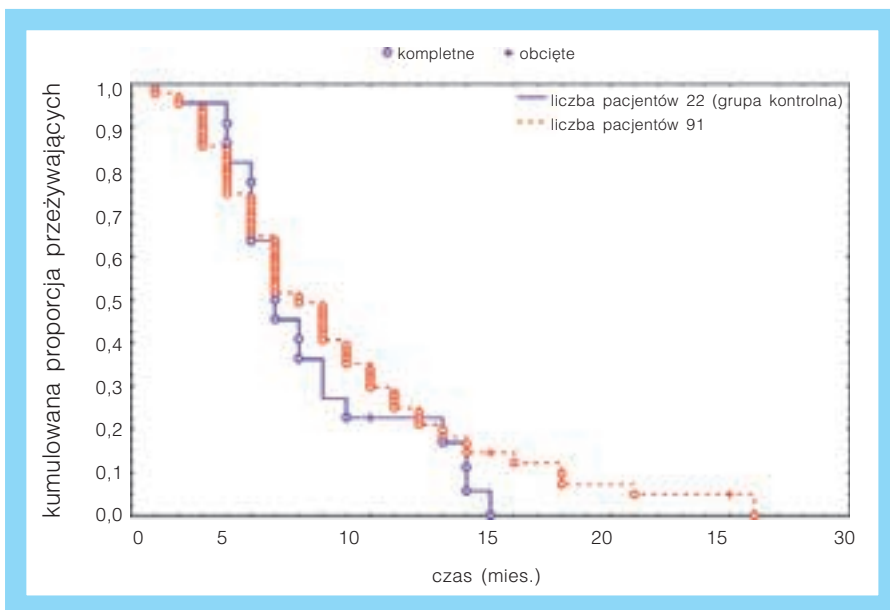
CZYNNIK ROKOWNICZY	Lp	F-COX
długość nacieku	≤10 cm >10 cm	14 (63,6 proc.) 8 (36,4 proc.) p=0,00138
KPS	50–60 70–80	12 (54,5 proc.) 10 (45,5 proc.) p=0,06323
płeć	mężczyźni kobiety	16 (72,7 proc.) 6 (27,3 proc.) p=0,12407
wiek	≤66 >66	12 (54,5 proc.) 10 (45,5 proc.) p=0,03712
okres pomiędzy I a II nowotworem	≤37,5 >37,5	11 (50 proc.) 11 (50 proc.) p=0,06884

Tab. 4. Jednoczynnikowa analiza zmiennych nie kategoryzowanych dla czynników rokowniczych w raku przełyku. Proporcjonalny hazard Coxa, alfa=0,05

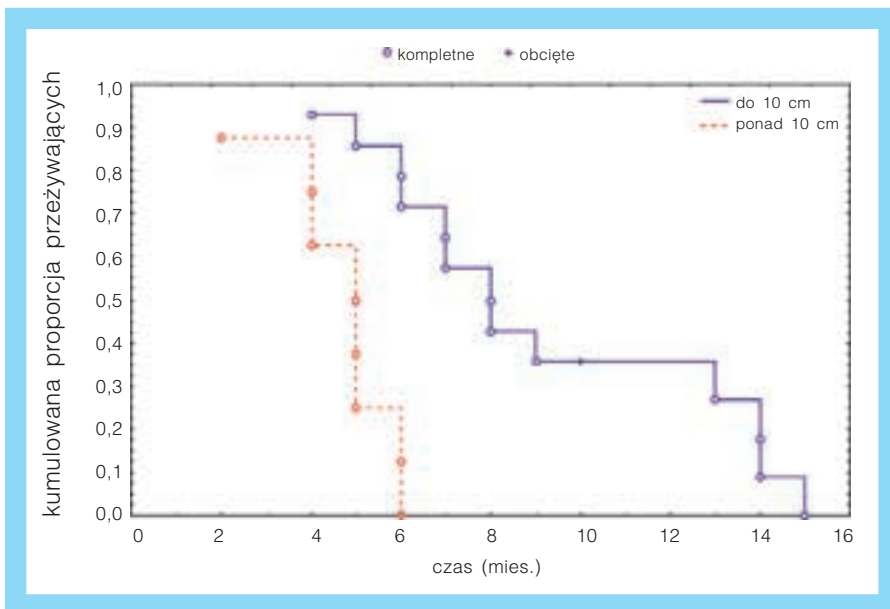
CZYNNIK ROKOWNICZY	model prop. hazardu Coxa
wiek	P=0,201471
okres pomiędzy I a II nowotworem	P=0,474982

Tab. 5. Porównanie grupy 22 przypadków badanych (rak przełyku) z materiałem 91 przypadków (grupa kontrolna). Log-rank, F-Cox, alfa=0,05

TEST	Wynik (p)
log-rank	p=0,37174
F-Cox	p=0,16813



Ryc. 1. Porównanie przeżyć w grupie badanej 22 osób i grupie kontrolnej 91 osób (log-rank test, $p=0,37$, F. Cox, $p=0,17$)



Ryc. 2. Długość przeżycia a długość nacieku (log-rank test, $p=0,001$)

mi nowotworami (ryc. 3., log-rank test, $p=0,07$). Ze względu na niewielką grupę badaną oraz rozkład danych nie przeprowadzono analizy statystycznej dla innych danych klinicznych: stopnia remisji po leczeniu, umiejscowienia guza, zaawansowania klinicznego, stopnia dysfagii.

DYSKUSJA

Rokowanie dla chorych z nieoperacyjnym zaawansowanym rakiem przełyku jest nadal bardzo złe, niezależnie od wprowadzenia w ostat-

nich latach zmodyfikowanych metod chirurgii, radioterapii czy chemioterapii. Zasadniczy wpływ na to ma częste wykrycie raka przełyku w zaawansowanym stadium choroby.

Podawane przeżycia 2- i 5-letnie sięgają od 30 do 40 proc. i 10 do 25 proc. odpowiednio, zależnie od stopnia zaawansowania i metod leczenia [4, 6, 13–15]. Rokowanie jest zawsze złe w stopniu IV raka oraz w przypadku guza nieoperacyjnego.

Ostatnio stosowano w leczeniu tych chorych szereg metod leczenia skojarzonego, jak połączenie chemioterapii przedoperacyjnej

z radioterapią lub chirurgią. Były to grupy chorych zdyskwalifikowane od leczenia radykalnego, z licznymi przeciwwskazaniami (takimi jak przetoki), naciekaniem sąsiadujących tkanek lub obecnością przerzutów odległych.

Najczęstszym objawem zaawansowanego raka przełyku jest opisywana w ponad 90 proc. przypadków dysfagia.

Skuteczne paliatywne leczenie powinno poprawić zdolność połykania (jednocześnie jakość życia), przy minimalnym ryzyku wystąpienia powikłań.

Brachyterapia jest coraz częściej stosowana w paliatywnym leczeniu dysfagii na tle raka przełyku. Wiele doniesień wskazuje na samodzielne miejsce i skuteczność brachyterapii [16–20]. Pozytywny efekt brachyterapii obserwowano u pacjentów nieleczonej wcześniej chirurgicznie. Brachyterapia umożliwia podanie wystarczającej dawki, jeżeli średnica guza nie przekracza 1,5 cm, ponadto średnica niezajętego przez guz przełyku musi umożliwić implantację aplikatora.

Parametry leczenia metodą brachyterapii, takie jak obszar leczony, średnica aplikatora, punkt specyfikacji dawki itp., są częstym przedmiotem doniesień [7, 18, 21, 22]. Mniejsza zgodność istnieje w przypadku określenia długości marginesu zdrowych tkanek objętego napromienianiem; najczęściej przyjmuje się, że powinien on wynosić 1 do 2 cm proksymalnie i dystalnie od guza.

Brachyterapia może samodzielnie wydłużyć życie i zmniejszyć nasilenie dysfagii, skojarzenie tej metody z napromienianiem z zewnątrz wydłuża dodatkowo efekt leczenia paliatywnego [4, 23–25].

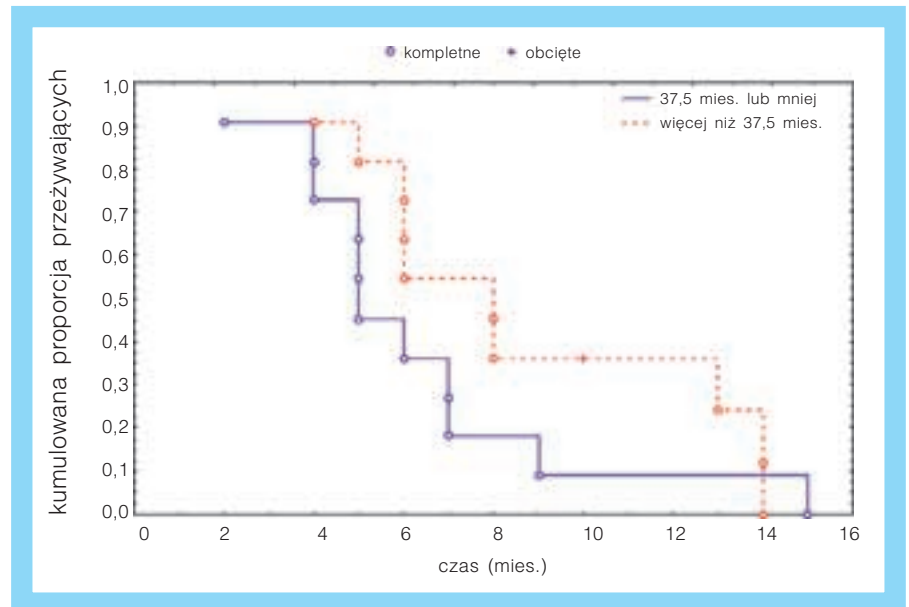
Zastosowanie aparatów do brachyterapii HDR nowej generacji daje szereg korzyści. Wysoka dawka podawana w krótkim czasie leczenia pozwala na skrócenie czasu leczenia do kilku minut, średnica źródła Irydu¹⁹² – 1,1 mm oraz stosowa-

nie aplikatorów o średnicy 2,8–3,5 mm pozwalają na implantację aplikatora do przełyku w znieczuleniu miejscowym. Skrócenie czasu leczenia pozwala na leczenie większości pacjentów ambulatoryjnie.

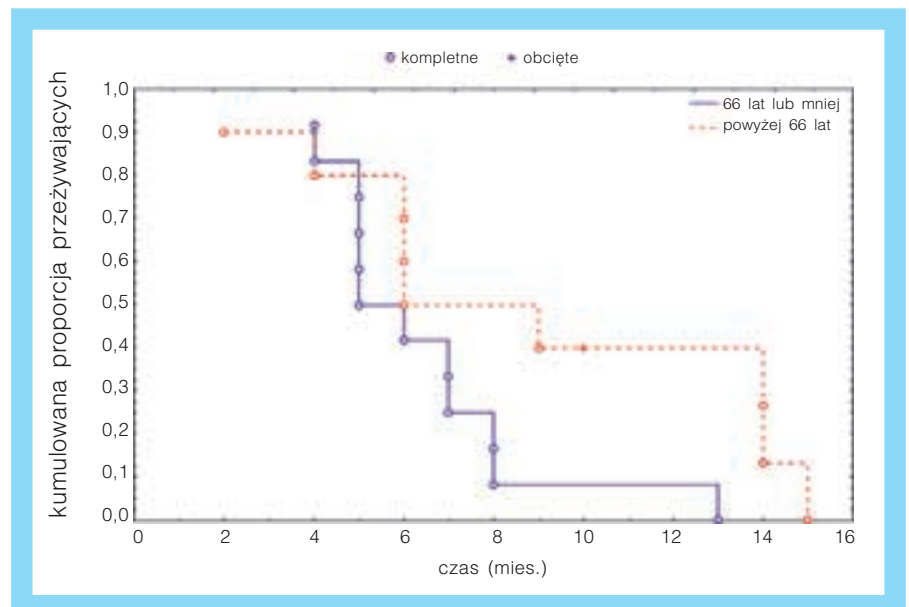
Opublikowano dotąd niewiele prac, dotyczących wyników brachyterapii HDR raka przełyku. Wiele doniesień sugeruje przydatność brachyterapii HDR w leczeniu zaawansowanego stadium tej choroby. Autorzy nie znaleźli doniesień analizujących wpływ poprzednio przebytego nowotworu złośliwego na wyniki leczenia raka przełyku metodą brachyterapii HDR. Szereg doniesień potwierdza jednak większe ryzyko zachorowania na drugi nowotwór (o 10 do 40 proc.) u chorych, u których pierwotnie rozpoznano nowotwór głowy i szyi [26–31]. Rokowanie w tej grupie chorych jest złe, a metody leczenia są dobierane często indywidualnie. Wpływ na zwiększoną zachorowalność na drugi nowotwór mają czynniki ryzyka, takie jak nikotyna i alkohol.

Spencer i wsp. [15] przedstawili wyniki randomizowanego, porównawczego badania, do którego zakwalifikowano 23 chorych na zaawansowanego raka przełyku. Podzielono ich na 2 grupy. Pierwsza grupa chorych była leczona metodą brachyterapii HDR (jednorazową dawką 15 Gy), w drugiej grupie udrażniano przełyk laserem. Obie metody leczenia były równie efektywne. Uzyskano efekt w postaci zmniejszenia dysfagii u 83 proc. chorych poddanych brachyterapii i u 92 proc. chorych po laseroterapii. 30 proc. chorych po laseroterapii wymagało powtórzenia leczenia, co wydłużyło pobyt w szpitalu.

W innym badaniu (39 chorych) stwierdzono istotne wydłużenie przeżycia w grupie chorych leczonych paliatywnie metodą skojarzoną (teleterapia i brachyterapia) w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie metodą teleterapii: $16,5 \pm 2,5$ vs $9,0 \pm 1,3$ mies. ($p < 0,05$). Dane te sugerują większą skuteczność leczenia skojarzonego [20].



Ryc. 3. Długość przeżycia a długość okresu pomiędzy I i II nowotworem (*log-rank test*, $p=0,07$)



Ryc. 4. Długość przeżycia a wiek chorych momencie zachorowania na raka przełyku (*log-rank test*, $p=0,04$)

Jager i wsp. [16] leczyli 36 chorych na raka przełyku metodą brachyterapii HDR. Czterech chorych stracono z obserwacji. Odpowiedź na leczenie (całkowite i częściowe ustąpienie dolegliwości) uzyskano w 69 proc. przypadków, średni okres poprawy w połykaniu wynosił 4 mies.

Wyniki randomizowanego badania, w którym uczestniczyło 50 chorych przedstawiono w innym doniesieniu [24]. 25 chorych otrzymało 55 Gy metodą teleterapii, pozostałych 25 chorych było leczonych metodą

skojarzoną: otrzymało 35 Gy z teleterapii oraz 12 Gy metodą brachyterapii HDR w dwóch frakcjach co tydzień. Dawkę całkowitą obliczono, zakładając ekwiwalentność biologiczną odrębnych schematów frakcjonowania. Lepsze wyniki uzyskano w grupie chorych leczonych metodą skojarzoną: wyższy odsetek ustępowania dysfagii (70,6 proc. vs 37,5 proc.), wyższy odsetek remisji miejscowej (70,6 proc. vs 25 proc.) oraz wyższy aktualizowany odsetek przeżyć (78 proc. vs 47 proc.) liczony po roku obserwacji. Stwierdzono wyższy odsetek zwężer

i zwłóknień popromiennych w tej grupie (8 proc. vs 4 proc.).

Duże doświadczenie w stosowaniu brachyterapii wewnątrzprzełykowej raka przełyku mają ośrodki japońskie, ze względu na wysoką zachorowalność na raka przełyku w tym kraju.

Isawa i wsp. [13] porównali 2 grupy chorych: jedną, leczoną metodą skojarzoną – teleterapią do dawki średniej 50 Gy oraz brachyterapią HDR dawką 12 Gy w dwóch frakcjach, oraz drugą, leczoną wyłącznie metodą teleterapii do dawki 50 Gy. Nie stwierdzono różnicy w przeżyciach ogółem, stwierdzono istotnie wyższy odsetek remisji miejscowej w grupie chorych leczonych metodą skojarzoną w okresie pierwszych 2 lat obserwacji. Odsetek przeżyć 5-letnich w grupie 66 chorych bez przerzutów odległych wynosił 18 proc., aktualizowane odsetki remisji miejscowej po pierwszym i drugim roku obserwacji wyniosły 66 proc. i 64 proc., odpowiednio. Przyczyną zgonu były najczęściej wznowa miejscowa (28 proc.), rozsiew nowotworu (29 proc.) oraz inna choroba (31 proc.).

W innym doniesieniu z Japonii Okawa i wsp. [32] stwierdzili, że w przypadku guzów o długości nacieku w przełyku 5 cm i mniej wyższy odsetek przeżyć występuje w grupie chorych leczonych metodą skojarzoną: teleterapią i brachyterapią HDR, niż w przypadku chorych leczonych jedynie metodą teleterapii. Podobną zależność stwierdzono w przypadku grupy chorych z nowotworem o zaawansowaniu T1 lub T2.

Wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie porównujące 2 schematy brachyterapii HDR nieoperacyjnego, płaskonabłonkowego raka przełyku przeprowadzono pod kierunkiem Międzynarodowej Agencji Atomistyki [12].

Chorych podzielono losowo na 2 grupy: jedna miała otrzymać 18 Gy w trzech frakcjach w kolejne dni (frakcja 6 Gy, Grupa A), druga miała otrzymać 16 Gy

w dwóch frakcjach w kolejne dni (frakcja 8 Gy, Grupa B). Do badania zakwalifikowano 232 pacjentów (112 do grupy A i 120 do grupy B). Średni czas przeżycia wyniósł 7,9 miesiąca dla całej grupy (grupa A – 9,1 mies.; grupa B – 6,9 mies.; $p > 0,05$). W analizie jednoczynnikowej wpływ na długość przeżycia z utrzymująca się poprawą połykania (odpowiedzi na leczenie) miały obecna waga, płeć, rasa, obecny stopień dysfagii, ośrodek leczący oraz stopień zaawansowania, w analizie wieloczynnikowej tylko płeć oraz stopień wydolności chorego wg WHO. Tylko wiek był cechą istotnie powiązaną z długością odpowiedzi na leczenie w obu analizach: jednoczynnikowej ($p = 0,0430$) i wieloczynnikowej ($p = 0,0331$).

Autorzy wysunęli wnioski, że samodzielna brachyterapia HDR jest skuteczną paliatywną metodą leczenia zaawansowanego raka przełyku, co najmniej równie skuteczną jak dotychczas stosowane inne metody. Oba schematy frakcjonowania (3 x 6 Gy i 2 x 8 Gy) wykazały podobną skuteczność w analizie przeżyć ogółem, długości okresu z poprawą połykania oraz odsetka powikłań (zwężeń, przetok).

Wyniki przedstawione przez nas potwierdziły skuteczność paliatywnej brachyterapii HDR zaawansowanego raka przełyku. Nie znaleźliśmy doniesień analizujących związek pomiędzy przebyciem wcześniej innym nowotworem złośliwym a przebiegiem klinicznym drugiego nowotworu – raka przełyku. Tym bardziej za celowe autorzy uznali porównanie wyników leczenia w tej grupie chorych z grupą chorych, bez przebytego w przeszłości drugiego pierwotnego nowotworu.

Badany materiał obejmował grupę chorych na zaawansowanego raka przełyku, leczonych paliatywnie metodą brachyterapii HDR i jednocześnie w przeszłości leczonych już z powodu innego nowotworu złośli-

wego. Wydawało się prawdopodobne, że obciążenie wywiadem onkologicznym wpłynie negatywnie na szanse wydłużenia przeżycia oraz jakość życia chorych. Do analizy porównawczej (grupa kontrolna) włączono chorych o podobnym zaawansowaniu klinicznym i leczonych taką samą metodą, u których po raz pierwszy rozpoznano nowotwór. Otrzymane wyniki nie wykazały różnicy czasu przeżycia w badanych grupach, co może być jednak skutkiem krótkiego przewidywanego okresu przeżycia ogółem i charakteru leczenia paliatywnego.

WNIOSKI

1. Przebyty w przeszłości nowotwór złośliwy nie wpływa na skrócenie czasu przeżycia chorych powtórnie zgłaszających się do leczenia z powodu raka przełyku.
2. Brachyterapia HDR jako samodzielne leczenie paliatywne poprawia zdolność połykania, a tym samym jakość życia u zdecydowanej większości chorych.
3. Wpływ na długość przeżycia miały długość nacieku nowotworu oraz wiek chorych w momencie zachorowania na raka przełyku.
4. Tolerancja leczenia była dobra, liczba powikłań podobna do obserwowanej przez innych autorów.

PIŚMIENNICTWO

1. Erickson B, Wilson JF. *Clinical indications for brachytherapy*. J Surg Oncol 1997; 65: 218-27.
2. Leung JT, Kuan R. *Brachytherapy in oesophageal carcinoma*. Australas Radiol 1995; 39: 375-8.
3. Makarewicz R, Czechowicz W, Kabacinska R. *Effective palliation for advanced esophageal cancer using intraluminal irradiation*. Mater Med Pol 1996; 28: 107-10.
4. Reed CE. *Comparison of different treatments for unresectable esophageal cancer*. World J Surg 1995; 19: 828-35.
5. Speiser BL. *Brachytherapy in the treatment of thoracic tumors. Lung and esophageal*. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13: 609-34.
6. Coia LR, Minsky BD, John MJ, et al. *The evaluation and treatment of patients receiving radiation therapy for carcinoma*

- of the esophagus: results of the 1992-1994 Patterns of Care Study. *Cancer* 1999; 85: 2499-505.
7. Fritz P, Wannemacher M. *Radiotherapy in the multimodal treatment of esophageal carcinoma. A review.* *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 295-308.
 8. Gaspar LE, Nag S, Herskovic A, Mantravadi R, Speiser B. *American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 127-32.
 9. Swaroop VS. *Re: Practice guidelines for esophageal cancer.* *Am. J Gastroenterol* 1999; 94: 2319-20.
 10. Taal BG, Aleman BM, Koning CC, Boot H. *High dose rate brachytherapy before external beam irradiation in inoperable oesophageal cancer.* *Br J Cancer* 1996; 74: 1452-7.
 11. Skowronek J, Adamska K, Suwalska M, Zwierzchowski G. *Palliative HDR brachytherapy in treatment of advanced esophageal cancer.* *Rep Pract Radioth Oncol* 2000; 5: 111-9.
 12. Sur RK, Levin VC, Donde B, et al. *Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma – an international Atomic Energy Agency Study.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 127-33.
 13. Iwasa M, Ohmori Y, Iwasa Y, et al. *Effect of multidisciplinary treatment with high dose rate intraluminal brachytherapy on survival in patients with unresectable esophageal cancer.* *Dig Surg* 1998; 15: 227-35.
 14. Maier A, Woltsche M, Fell B, et al. *Local and systemic treatment in small cell carcinoma of the esophagus.* *Oncol Rep* 2000; 7: 187-92.
 15. Spencer GM, Thorpe SM, Sargeant IR, Blackman GM, Solano J, Tobias JS, Bown SG. *Laser and brachytherapy in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia.* *Gut* 1996; 39: 726-31.
 16. Jager J, Langendijk H, Pannebakker M, Rijken J, de Jong J. *A single session of intraluminal brachytherapy in palliation of oesophageal cancer.* *Radiother Oncol* 1995; 37: 237-40.
 17. Maingon P, d'Hombres A, Truc G, Barillot I, Michiels C, Bedenne L, Horiot JC. *High dose rate brachytherapy for superficial cancer of the esophagus.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 71-6.
 18. Micaily B, Miyamoto CT, Freire JE, Brady LW. *Intracavitary brachytherapy for carcinoma of the esophagus.* *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 185-9.
 19. Rovirosa A, Marsiglia H, Lartigau E, et al. *Endoluminal high-dose-rate brachytherapy with a palliative aim in esophageal cancer: preliminary results at the Institut Gustave Roussy.* *Tumori* 1995; 81: 359-63.
 20. Sur RK, Donde B, Levin VC, Mannell A. *Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 447-53.
 21. Siersema PD, Dees J, van Blankenstein M. *Palliation of malignant dysphagia from oesophageal cancer. Rotterdam Oesophageal Tumor Study Group.* *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 225: 75-84.
 22. Sur RK, Levin CV, Donde B. *The value of high-dose-rate microsource brachytherapy in the treatment of oesophageal carcinoma.* *S Afr Med J* 1997; 87: 81-2.
 23. Calais G, Dorval E, Louisot P, et al. *Radiotherapy with high dose rate brachytherapy boost and concomitant chemotherapy for Stages IIB and III esophageal carcinoma: results of a pilot study.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 769-75.
 24. Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M. *A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 593-9.
 25. Schraube P, Fritz P, Wannemacher MF. *Combined endoluminal and external irradiation of inoperable oesophageal carcinoma.* *Radiother Oncol* 1997; 44: 45-51.
 26. Grossman TW. *The incidence and diagnosis of secondary esophageal carcinoma in the head and neck cancer patient.* *Laryngoscope* 1989; 99: 1052-6.
 27. Licciardello JT, Spitz MR, Hong WK. *Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 467-76
 28. Miyazato H, Tamai O, Tomita S, et al. *Esophageal cancer in patients with head and neck cancers.* *Int Surg* 1997; 82: 319-21.
 29. Rafferty MA, O'Dwyer TP. *Secondary primary malignancies in head and neck squamous cell carcinoma.* *J Laryngol Otol* 2001; 115: 988-91.
 30. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. *Second malignant neoplasms in patients successfully treated with multimodality treatment for advanced head and neck cancer.* *Head Neck Surg* 1984; 6: 734-7.
 31. Wind P, Rouillet MH, Douard R, et al. *Experience in the treatment of synchronous and metachronous carcinoma of the oesophagus and the head and neck.* *J Surg Oncol* 2000; 73: 138-42.
 32. Okawa T, Dokiya T, Nishio M, Hishikawa Y, Morita K, and Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. *Multi-Institutional Randomized Trial of External Radiotherapy with and without intraluminal Brachytherapy for Esophageal Cancer in Japan.* *J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 623-28.

ADRES DO KORESPONDENCJIdr med. **Janusz Skowronek**

I Oddział Radioterapii Ogólnej
 Wielkopolskie Centrum Onkologii
 ul. Garbary 15
 61-866 Poznań
 tel. +48 61 854 06 54
 tel. kom. 0602 618 538
 faks +48 61 852 19 48
 e-mail: janusko@priv6.onet.pl