

Śródtkankowa brachyterapia HDR u chorych na raka jamy ustnej – wczesne doświadczenia na podstawie wyników u chorych leczonych w Instytucie Onkologii w Gliwicach

Wojciech Sasiadek¹, Brygida Białas², Marek Fijałkowski², Joanna Bystrzycka²,
Andrzej Wygoda¹, Marcin Hutnik¹, Maria Goleń¹, Krzysztof Składowski¹

Cel. Celem pracy było przedstawienie zastosowania śródtkankowej brachyterapii HDR u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi, jak również ocena wczesnych wyników oraz toksyczności tej metody leczenia.

Materiał. Podmiotem analizy była grupa 24 chorych – 16 (67%) mężczyzn i 8 (33%) kobiet – leczonych w Zakładzie Brachyterapii Instytutu Onkologii w Gliwicach w okresie od października 1999 r. do stycznia 2003 r. Największą grupę stanowili chorzy na raka wargi oraz dna jamy ustnej – odpowiednio 14 (58%) i 5 (22%) chorych. U 12 (50%) chorych leczenie promieniami stosowano po uprzednich zabiegach operacyjnych, w 5 (22%) po teleradioterapii w celu dopromienienia (boost) resztkowego guza. Mediana dawki w punkcie referencyjnym wyniosła 33 Gy (15 Gy-45 Gy), a średni czas leczenia – 5 dni. Średnia objętość obszaru objętego izodozą terapeutyczną wyniosła 15,7 cm³, wahając się od 3 cm³ do 52 cm³. Mediana okresu obserwacji wyniosła 25 miesięcy (zakres 36-838 dni).

Wyniki. Prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego i przeżycia bezobjawowego wyniosło odpowiednio 76% i 42% (metoda Kaplana-Meiera). 2-letni odsetek przeżycia całkowitego wyniósł 84%. W grupie chorych leczonych z powodu raka wargi odsetki te były średnio o 10% wyższe. Jedynie u jednego chorego, po 7 dniach od zakończenia brachyterapii, zanotowano wystąpienie nasilonego, ostrego odczynu popromiennego, nie wymagającego jednak przedłużonej hospitalizacji; ustąpił on po zastosowanym leczeniu zachowawczym.

Wnioski. Wyniki wstępnej analizy wskazują, iż śródtkankowa brachyterapia jest użyteczną metodą w uzupełniającym leczeniu chorych na nowotwory regionu głowy i szyi po nieradykalnych zabiegach chirurgicznych. Dzięki ścisłej współpracy chirurga, radio- i brachyterapeuty stanowi ona integralną część leczenia skojarzonego tych chorych. Toksyczność śródtkankowej brachyterapii należy uznać za akceptowalną i dobrze tolerowaną przez chorych.

Interstitial HDR-brachytherapy in patients with oral cavity cancers – preliminary treatment results based upon material of Institute of Oncology in Gliwice

Aim. To present the treatment results and the rate of acute side effects associated with interstitial HDR-brachytherapy in patients with cancer of the oral cavity.

Material and methods. We evaluated the data charts of 24 patients – 16 (67%) men and 8 (33%) women treated between the years 1999-2003. A majority of patients presented with lip cancer – i.e. 14 (54%); the next most common diagnosis was cancer of the oral part of the tongue – 5 (22%). In 12 (50%) patients HDR-brachytherapy was performed after primary surgery and in 5 (22%) cases – after teleradiotherapy, in order to deliver the boost dose. In all the cases interstitial radiotherapy was performed using flexible, afterloading catheters. The median total dose at the reference point was 33 Gy (range: 15-45 Gy) and median treatment time was 5 days. Median target volume surrounded by the therapeutic isodose was 15.7 cm³ (range: 3-52 cm³). Median follow up was 25 months (range: 36-838 days).

Results. Local control and disease free survival rates after two years of follow-up were 76% and 42%, respectively. Generally the overall survival rate in the entire group was 84%. In patients with lip cancer these results were, on average, higher by some 10%. Only one patient suffered from severe mucositis which resolved after four weeks of local treatment.

Conclusions. Interstitial HDR-brachytherapy is a useful method of postoperative treatment in patients with positive or uncertain surgical margins and it can also be considered as an alternative method to deliver the boost dose in association

¹ I Klinika Radioterapii

² Zakład Brachyterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach

with fractionated external beam regimes. The toxicity of interstitial HDR-brachytherapy is acceptable and the method is well tolerated by the patients.

Słowa kluczowe: brachyterapia HDR, rak regionu głowy i szyi

Key words: HDR brachytherapy, head and neck cancer

Wstęp

Doświadczenie w zakresie leczenia nowotworów głowy i szyi, zdobywane w ciągu ostatnich dziesiątków lat, zaowocowało uznaniem konieczności podawania wysokich dawek promieniowania na obszar guza celem uzyskania długotrwałej kontroli miejscowej. Niestety takie postępowanie znacznie utrudnia ochronę zdrowych tkanek otaczających guz, a odległe powikłania związane z upośledzeniem czynności ślinianek, żuchwy oraz mięśni żwaczy nie należą do rzadkości.

Brachyterapia przeprowadzana z zastosowaniem implantów źródłkowych nadaje się idealnie do napromienienia wysoką dawką niewielkiego obszaru, czy to samego guza, czy łoży po guzie, zwłaszcza, jeśli leczenie prowadzone jest w okolicy stosunkowo łatwo dostępnej, jak na przykład jama ustna. Główną zaletą brachyterapii jest geometria napromieniania – wysoka, scentralizowana dawka ze znacznym jej ograniczeniem poza obszarem napromienianym.

Na przestrzeni lat zgromadzono ogromne ilości danych dotyczących zastosowania brachyterapii niskimi dawkami (LDR) w leczeniu nowotworów głowy i szyi [1]. Obecnie brachyterapia z zastosowaniem techniki LDR wypierana jest przez technikę HDR oraz techniki z zastosowaniem napromieniania pulsacyjnego (PDR) [2]. Metody te opierają się na technice (*stepping source after-loading*), która zapewnia lepszą i łatwiejszą optymalizację rozkładu dawki.

Niniejsze doniesienie ma charakter wstępny. Przedstawiono w nim doświadczenia własne w zakresie brachyterapii HDR, uzyskane w toku dwuletniej obserwacji 24 chorych, u których zastosowano takie postępowanie.

Cel pracy

Celem pracy była ocena wczesnych wyników leczenia z zastosowaniem źródłkowej brachyterapii przy użyciu techniki HDR w grupie 24 chorych na raka jamy ustnej, ze szczególnym uwzględnieniem wczesnej toksyczności oraz odsetka dwuletnich wyleczeń miejscowych i przeżytych bez cech choroby.

Materiał i metody

Przeprowadzono analizę wyników leczenia i historii choroby 24 pacjentów (16 mężczyzn i 8 kobiet – tj. odpowiednio 67% i 33%) z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, leczonych w Zakładzie Brachyterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie – Oddziału w Gliwicach. W 14 przypadkach (58%) nowotwór zlokalizowany był w obrębie wargi, w 5 (22%) w obrębie ustnej części języka i w 2 (7%) w obrębie dna jamy ustnej (Tab. I).

W dwóch przypadkach (7%), leczonych pierwotnie operacyjnie, rozpoznano przerzuty w węzłach chłonnych szyi w stadium N1. W przypadku 10 chorych (42%) guz pierwotny osiągał stadium T2, a w przypadku 8 chorych (33%) stadium T1 (Tab. I). Przed leczeniem u wszystkich chorych wykonywano tomografię komputerową obszaru objętego chorobą oraz ultrasonograficzne badanie węzłów chłonnych szyi. U 12 chorych (50% przypadków) HDR-BT przeprowadzona była po pierwotnym leczeniu chirurgicznym, w 7 przypadkach jako leczenie definitywne, a w 5 (22%) po uprzedniej teleradioterapii w celu podwyższenia dawki (*boost*) na obszar guza (Tab. I).

Tab. I. Charakterystyka materiału klinicznego

	Kategoria	Ilość chorych	%
Płeć	M	16	66
	K	8	34
Lokalizacja guza pierwotnego	wargi	14	58
	dno jamy ustnej	2	7
	język cz. ruchoma	5	22
	węzły chłonne	2	8
	gardło środkowe	1	5
Schemat leczenia	chirurgia + BT	12	50
	teleradioterapia + BT	5	22
	BT	7	28
Fracjonowanie	2 x dziennie	20	83
	1 x dziennie	2	7
	3 frakcje/tyg.	1	5
	inne	1	5
Cecha – T	1	8	33
	2	10	42
	3	3	12,5
	4	3	12,5

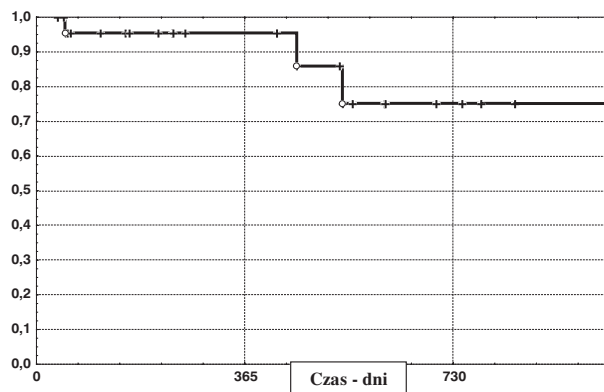
We wszystkich przypadkach HDR-BT prowadzona była z zastosowaniem giętkich przewodnic typu *afterload*, po wcześniejszym zaznaczeniu głównych pni naczyniowych w obrębie głowy i szyi. U pacjentów chorych na raka ustnej części języka lub dna jamy ustnej wykonano dwupłaszczyznowe implanty, z zastosowaniem techniki „pętli”. U tych chorych przygotowano indywidualne osłony ołowiane w celu ochrony narządów krytycznych: zębów, zdrowej błony śluzowej i żuchwy. Średnia odległość pomiędzy przewodnicami wynosiła 1 cm i wahała się w zakresie od 0,8 do 1,5 cm. Przewodnice umieszczano w znieczuleniu miejscowym (rak wargi) lub ogólnym (pozostałe lokalizacje). W jednym przypadku przewodnice zostały umiejscowione przez chirurga specjalizującego się w zakresie chirurgii głowy i szyi, podczas resekcji dużego guza dolnej i górnej wargi z jednoczasową rekonstrukcją wolnym płatem, w pozostałych przy-

padkach zakładali prowadnicę lekarze z Zakładu Brachyterapii i I Kliniki Radioterapii. We wszystkich przypadkach wykonywano symulację z zastosowaniem IBU (*Integrated Brachytherapy Unit* – Zintegrowany System do Brachyterapii) celem geometrycznej i topograficznej kontroli położenia prowadnic oraz ustalano dystrybucję dawki z zastosowaniem tomografii komputerowej 3-D (system *Plato*). Mediana całkowitej dawki w punkcie referencyjnym wyniosła dla całej grupy 33 Gy (zakres od 15 do 45 Gy), a mediana czasu leczenia wyniosła 5 dni.

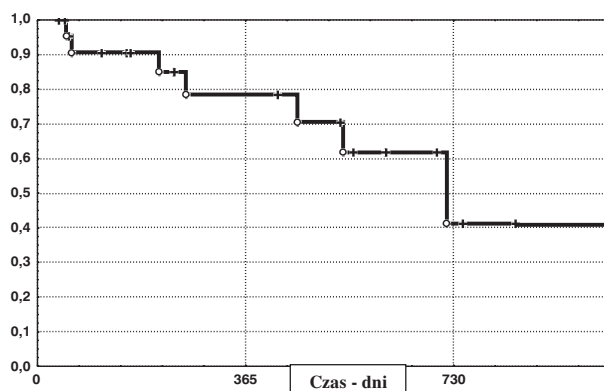
W 5 przypadkach (22%) całkowita dawka podana podczas brachyterapii nie przekroczyła 21 Gy – dotyczyło to pacjentów leczonych wcześniej z zastosowaniem teleradioterapii w systemie 5 dawek/tydz. do pełnej dawki 50 Gy w 25 frakcjach. Mediana objętości tarczowej, obejmująca guz pierwotny (lub łożę po guzie) z marginesem wynoszącym co najmniej 1 cm, otoczona izodozą terapeutyczną, sięgnęła 15,7 cm³ (zakres od 3 do 52 cm³). U dwudziestu chorych (83%) zastosowano dwie frakcje/dzień po 3-3,5 Gy, podawane w odstępie co najmniej 6 godz. U pozostałych 4 chorych (17%), którzy przebyli uprzednie leczenie operacyjne, obejmujące rekonstrukcję płatami z sąsiedztwa lub wolnymi przeszczepami, stosowano 1 dawkę/dzień w dawce 5 Gy. Mediana czasu obserwacji wyniosła 25 miesięcy (zakres: 36-838 dni).

Wyniki

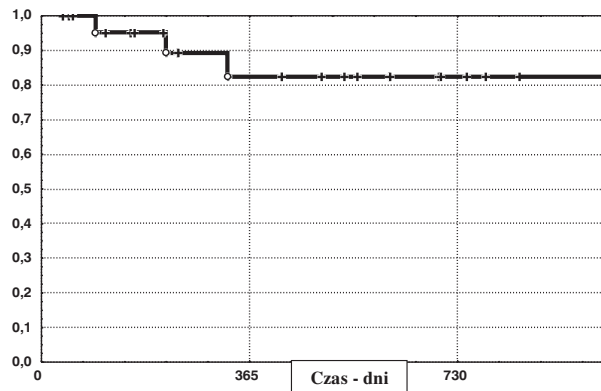
W chwili obecnej żyje 22 chorych. Odsetki wyleczenia miejscowego i przeżycia bez cech choroby, liczone z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera dla dwuletniego okresu obserwacji, wyniosły odpowiednio 76% i 42% (Ryc. 1, 2). Wszystkie wznovy miejscowe zaobserwowano w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji, z których



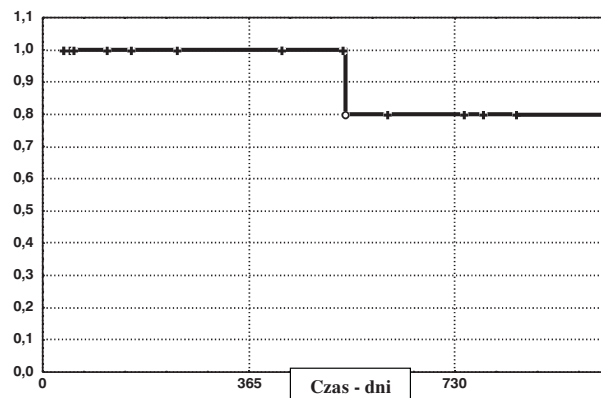
Ryc. 1. Wyleczenia miejscowe



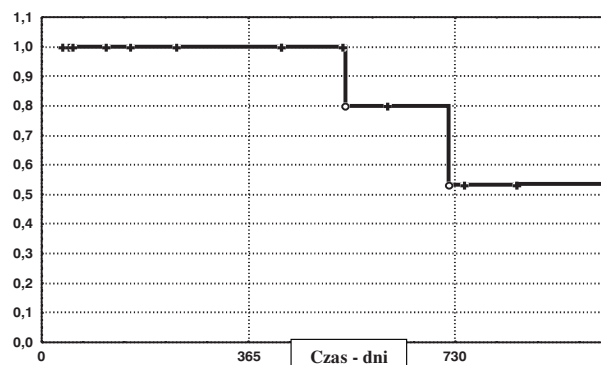
Ryc. 2. Przeżycie bezobjawowe



Ryc. 3. Przeżycie całkowite



Ryc. 4. Wyleczenia miejscowe chorych na raka wargi



Ryc. 5. Przeżycie bezobjawowe chorych na raka wargi

większość pojawiła się w obrębie szyi. W 3 przypadkach obserwowano odległe przerzuty – po upływie 2,9 i 23 miesięcy od początku obserwacji, w tym, w jednym przypadku po ratującym leczeniu nawrotu. Dwuletnie przeżycie w całej grupie wyniosło 84% (Ryc. 3). W grupie chorych na raka wargi obserwowano lepsze (o ok. 10%) wyniki, zarówno w zakresie wyleczenia miejscowego, jak i odsetka przeżyć bez cech nowotworu, w porównaniu do pozostałych lokalizacji nowotworu (Ryc. 4, 5). Nie znaleziono jakichkolwiek korelacji pomiędzy prawdopodobieństwem uzyskania kontroli miejscowej, a zaawansowaniem parametrów T i N, całkowitą dawką promieniowania, czasem leczenia oraz objętością tarczową (korelacja *tau* Kendalla, $p < 0,05$). Podczas leczenia wszyscy chorzy otrzymywali

adekwatne leczenie przeciwbólowe, jak również kortykosteroidy oraz antybiotyki. W dwóch przypadkach konieczne było zastosowanie zgłębnika żołądkowego, który był usuwany w dniu zakończenia leczenia. U wszystkich chorych obserwowano ostre odczyny śluzówkowe (III stopień według EORTC), które ulegały zaleczeniu w ciągu dwóch dni od leczenia. W oparciu o system oceny ostrego odczynu popromiennego według Dische'a średnie nasilenie zmian na błonach śluzowych wyniosło 8 punktów (zakres 6-14 punktów) i odczyn pojawiał się średnio w 5. dniu leczenia. Zaledwie u jednego chorego zaobserwowano przewlekłe zapalenie śluzówek, które wycofało się w 6 tygodni po zakończeniu leczenia i nie wymagało przedłużenia hospitalizacji. Nie odnotowano żadnych powikłań związanych ze znieczuleniem miejscowym, jak i ogólnym oraz z urazem związanym ze wszczepieniem prowadnic.

Dyskusja

W literaturze można znaleźć wiele doniesień potwierdzających fakt, że brachyterapia śródtkankowa pozwala na uzyskanie wysokiej kontroli miejscowej przy akceptowalnej liczbie powikłań miejscowych [3-7]. Ponadto wyniki wstępnych analiz dostarczają (wprawdzie nie bezpośrednich) dowodów na to, że omawiana forma brachyterapii wydaje się być atrakcyjną metodą leczenia uzupełniającego, zwłaszcza u chorych leczonych uprzednio chirurgicznie z dodatnimi lub niepewnymi marginesami wokół zmiany. Jest ona również metodą alternatywną, umożliwiającą podwyższenie dawki (*boost*) na obszar rezydualny po wcześniejszej teleradioterapii.

W naszym materiale zanotowano 76% wyleczeń miejscowych. Wyniki te są porównywalne z wynikami publikowanymi w literaturze, ale jednocześnie odnotowano dwuletnie przeżycia bez cech choroby na poziomie 42%. Należy podkreślić, że zaledwie 5 chorych (22%) było napromienianych z wyboru na obszar szyi. Może to tłumaczyć znaczny odsetek wczesnych wznów węzłowych w obrębie szyi. Ze względu na te wyniki elektywne napromienianie na obszar węzłów chłonnych szyi stało się obecnie standardem we wszystkich przypadkach raka jamy ustnej. Chu i Fletcher opublikowali w 1973 r. wyniki leczenia chorych z guzami T1-2, N0 jamy ustnej i ruchomej części języka, z zastosowaniem napromieniania guza pierwotnego i węzłów chłonnych z pól zewnętrznych do dawki 50 Gy z następczym zastosowaniem *boostu* śródtkankowego w dawce 30 Gy. Odsetek wyleczeń miejscowych wyniósł od 88,5% w przypadku guzów T2 do 98% w przypadku guzów T1. Wyniki te spowodowały zmianę postępowania w przypadku guzów jamy ustnej w stopniu T1-2 – od tej pory chorzy byli napromieniani z pól zewnętrznych do dawki 45-50 Gy, a następnie otrzymywali *boost* śródtkankowy. Należy jednak pamiętać, że w naszej grupie znajdowali się chorzy z inną, niż wewnątrzustną, lokalizacją guza pierwotnego, jak również chorzy ze wznową węzłową w obrębie szyi, poddawani brachyterapii ratującej. W badaniu przeprowadzonym w MD Anderson Cancer Centre, w grupie 103 chorych

z płaskonabłonkowym rakiem języka w stadium I-II, stwierdzono znamienne różnice w zakresie wyleczeń miejscowych pomiędzy chorymi leczonymi napromienianiem z pól zewnętrznych do dawki < 40 Gy w połączeniu z *boostem* śródtkankowym oraz pacjentów leczonych teleradioterapią do dawki > 40 Gy i niższymi dawkami brachyterapii (odpowiednio 92% i 65%; $p=0,01$) [4]. Autorzy stwierdzili, że wysoka dawka podana w trakcie brachyterapii śródtkankowej jest konieczna dla zapewnienia optymalnej kontroli miejscowej w przypadku leczenia wczesnych stadiów pierwotnego raka języka. W toku naszej analizy nie stwierdzono związku pomiędzy całkowitą dawką, podaną w trakcie brachyterapii, a prawdopodobieństwem uzyskania wyleczenia miejscowego, ale należy podkreślić, że nasza grupa chorych jest stosunkowo niewielka i że wszyscy oni otrzymywali prawie identyczne dawki – tylko jeden chory otrzymał dawkę 15 Gy, pozostałym podawano dawkę w granicach 30-45 Gy.

W ciągu ostatnich kilku lat brachyterapia HDR stała się bardziej popularna, ale nadal obserwuje się sprzeczne doniesienia w przypadku chorych leczonych z powodu nowotworów głowy i szyi. W toku retrospektywnej analizy, przeprowadzonej przez Lau i wsp. [5], obserwowano bardzo wysoki odsetek wznów miejscowych, wobec czego autorzy ci sugerują, że standardowym postępowaniem w przypadku raków regionu głowy i szyi powinna być brachyterapia LDR. Z drugiej strony Inoue i wsp. [6] przeprowadzili randomizowane badanie na 29 chorych z rakiem jamy ustnej i stwierdzili w grupie leczonej brachyterapią HDR 100% przypadków kontroli miejscowej, w porównaniu z 86% w grupie brachyterapii LDR, wnioskując, że brachyterapia HDR może stanowić alternatywę dla brachyterapii LDR. Wyniki te są nadal przedmiotem dyskusji i konieczne jest szeroko zakrojone badanie randomizowane w celu porównania skuteczności obu wspomnianych metod.

Aplikatory śródtkankowe mogą mieć również istotne znaczenie w toku leczenia ratującego. Mogą być z powodzeniem stosowane w leczeniu guzów w obrębie wcześniejszej napromienianych tkanek [7-9].

Odsetek pięcioletnich przeżyć wolnych od wznowy miejscowej wynosi, przy stosowaniu tej metody, 57-69%, przy całkowitym przeżyciu 14-30% i wysokim, lecz akceptowalnym odsetkiem powikłań (martwicy napromienianych tkanek), opisywanym u 11-27% chorych.

Wnioski

W przypadku chorych z rakiem jamy ustnej brachyterapia śródtkankowa stanowi użyteczną metodę uzupełniającą po wcześniejszym leczeniu operacyjnym w przypadku chorych z niepewnymi lub dodatnimi marginesami chirurgicznymi. Stanowi ona również alternatywę pozwalającą na dostarczenie dodatkowej dawki promieniowania jonizującego (*boostu*) na resztkowy obszar guza po wcześniejszej teleradioterapii. Istnieje również konieczność łączenia napromieniania śródtkankowego guzów pierwotnych z elektywnym napromienianiem węzłów szyjnych. Brachyterapię śródtkankową cechuje akceptowalna tok-

syczność, a samo postępowanie jest dobrze tolerowane przez chorych.

Wśród naszych założeń badawczych na najbliższą przyszłość należy wymienić nawiązanie bliższej współpracy z chirurgami zajmującymi się nowotworami głowy i szyi, co powinno przyczynić się do maksymalizacji stopnia resekcji oraz do śródoperacyjnego stwierdzenia resztkowych zmian nowotworowych. Mamy nadzieję, że współpraca lekarzy różnych specjalizacji pozwoli na wykorzystanie brachyterapii śródtkankowej jako integralnej części multidyscyplinarnych metod leczenia nowotworów jamy ustnej. Na rzecz brachyterapii śródtkankowej przemawia akceptowalna toksyczność oraz ewidentna korzyść wynikająca z zachowania sprawności czynnościowej otaczających struktur.

Lek med. Wojciech Sasiadek
I Klinika Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Wąbrzeże Armii Krajowej 13
44-101 Gliwice

Piśmiennictwo

1. Fijuth J. Zastosowanie brachyterapii w leczeniu chorych na nowotwory regionu głowy i szyi. *Rep Pract Oncol Radiother* 2000; 5: 13-13.
2. Skowronek J. Czy brachyterapia PDR zastąpi brachyterapię LDR. *Rep Pract Oncol Radiother* 2004; 9: 243-243.
3. Chu A, Fletcher GH. Incidences and causes of failure to control by irradiation the primary lesion in squamous cell carcinomas of the anterior two thirds of the tongue and floor of the mouth. *Am J Roentgenol* 1973; 117: 502-8.
4. Wendt CD, Peters LJ, Declos L. Primary radiotherapy in the treatment of stage I and II oral tongue cancers: importance of the proportion of therapy delivered with interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 18: 1287-98.
5. Lau HY, Hay JH i wsp. Seven fractions of twice daily high dose rate brachytherapy for node negative carcinoma of the mobile tongue results in loss of therapeutic ratio. *Radiother Oncol* 1996; 39: 19-29.
6. Inoue T, Teshima T i wsp. Phase III trial of high and low dose rate interstitial radiotherapy for early oral tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1201-4.
7. Langlois D i wsp. Salvage irradiation of oropharynx and mobile tongue about iridium brachytherapy in Centre Alexis Vautrin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 849-53.
8. Mazon JJ, Langlois D i wsp. Salvage irradiation of oropharyngeal cancers using Iridium 192 wire implants: 5-years results of 70 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 957-62.
9. Białas B, Szymczyk C, Maciejewski A i wsp. Analysis of early complications in patients with locoregional recurrences of head and neck carcinoma after combined surgery and HDR brachytherapy – a preliminary report. *Nowotwory J Oncol* 2005; 55: 380-5.

Otrzymano: 2 stycznia 2007 r.

Przyjęto do druku: 27 lutego 2007 r.