

Wojciech Leppert<sup>1</sup>, Elżbieta Nowakowska<sup>2</sup><sup>1</sup>Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>2</sup>Oddział Radioterapii III Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

# Rola radioterapii w leczeniu objawów zaawansowanej choroby nowotworowej

## Streszczenie

Radioterapia (RT) jest często stosowaną metodą leczenia onkologicznego w zaawansowanej chorobie nowotworowej. W artykule przedstawiono podstawy teoretyczne RT, wskazania do napromieniania w poszczególnych lokalizacjach nowotworu pierwotnego i przerzutów oraz najczęstsze objawy niepożądane RT. Ponadto, omówiono inne sposoby leczenia onkologicznego, które podobnie jak RT, przy właściwej kwalifikacji do leczenia, mogą poprawić jakość i niekiedy wydłużyć czas przeżycia chorych. Najczęstsze wskazania do paliatywnej RT to dolegliwości bólowe wywołane przerzutami do kości, onkologiczne stany nagłe: zespół żyły głównej górnej i ucisk rdzenia kręgowego, przerzuty do mózgowia, krwawienia i owrzodzenia nowotworowe. Zastosowanie wyższych dawek frakcyjnych i niższych dawek całkowitych pozwala na skrócenie czasu leczenia i istotne ograniczenie niedogodności dla chorych związanych z napromienianiem.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008; 2: 33–47*

**Słowa kluczowe:** leczenie, napromienianie, nowotwór, paliatywna radioterapia

## Wstęp

Według danych z piśmiennictwa w ośrodkach radioterapii onkologicznej 30–50% wszystkich chorych jest leczonych z założeniem terapii paliatywnej, a wielu jest poddawanych kilkakrotnemu napromienianiu w przebiegu choroby nowotworowej [1]. Radioterapia (RT) jest więc istotnym elementem leczenia w zaawansowanej chorobie nowotworowej, co wskazuje na konieczność bliskiej współpracy jednostek opieki paliatywnej z zakładami RT oraz włączenie podstawowych wiadomości dotyczących paliatywnego napromieniania do programów edukacji medycyny paliatywnej i rodzinnej oraz chorób wewnętrznych [2]. Prowadzona od blisko 20 lat współpraca Katedry i Kliniki Medycyny Paliatywnej Uni-

wersytetu Medycznego z Oddziałami i Zakładem Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu w zakresie paliatywnego napromieniania pozwala na znaczącą poprawę kontroli objawów, jakości i często wydłużenia czasu przeżycia wielu wspólnie leczonych chorych [3].

Radioterapia jest miejscową metodą leczenia, której celem jest zniszczenie jak największej liczby komórek nowotworowych, z zastosowaniem promieniowania jonizującego. Wyróżnia się następujące rodzaje RT: — teleterapię (TRT) — leczenie prowadzone przy użyciu źródła znajdującego się na zewnątrz, w pewnej odległości od napromienianych tkanek; — brachyterapię (BRT) — leczenie z zastosowaniem źródła promieniowania będącego w bezpośrednim kontakcie z guzem.

**Adres do korespondencji:** dr med. Wojciech Leppert

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Osiedle Rusa 25A, 61–245 Poznań

tel./faks (0 61) 873 83 03, e-mail: wojciechleppert@wp.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008, 2, 2, 33–47

Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1898–0678

Źródłem promieniowania w TRT są obecnie najczęściej przyspieszacz liniowe emitujące wysokoenergetyczne fotony i elektrony, rzadziej bomba kobaltowa (emitująca promienie gamma) lub aparaty rentgenowskie, które wytwarzają promieniowanie X o znacznie mniejszej energii [4]. W przypadku BRT źródło promieniowania jonizującego stanowią izotopy promieniotwórcze, które w postaci igieł, ziaren, kapsułek lub drutu aplikuje się na powierzchnię skóry (BRT powierzchniowa), do jam ciała (BRT dojamowa), a także do guza nowotworowego lub w otaczające go tkanki (BRT śródtkankowa). Do najczęściej stosowanych izotopów należą: cez-137, iryd-192, rad-226 i jod-125. Rozwój brachyterapii doprowadził do opracowania techniki *remote after-loading*. W pierwszym etapie stosowania tej metody zakłada się aplikatory lub prowadnice i przeprowadza kontrolę radiologiczną ich położenia, a w drugim następuje aplikacja źródeł promieniotwórczych, ładowanych automatycznie ze zdalnym sterowaniem, co pozwala na uniknięcie narażenia personelu na napromienianie i poprawę jakości leczenia [5].

W zależności od zamierzonego celu RT wyróżnia się leczenie radykalne lub paliatywne. Napromienianie radykalne ma na celu zniszczenie wszystkich komórek guza nowotworowego w naświetlanym polu i wymaga zastosowania wysokiej dawki całkowitej, wynoszącej zwykle 50–80 Gy, podanej w małych dawkach dziennych (dawkach frakcyjnych), co pozwala na naprawę oraz regenerację zdrowych tkanek. Podstawowym efektem wywołanym przez promieniowanie jonizujące jest spowodowanie pęknięć obu nici DNA. Mechanizm wpływu RT na komórkę jest dwojaki. Efekt bezpośredni oddziaływania fotonu promieniowania jonizującego to powstanie wtórnego elektronu, bezpośrednio uszkadzającego strukturę DNA. Efekt pośredni, który wydaje się w głównej mierze odpowiedzialny za skutki RT, wiąże się z oddziaływaniem wtórnego elektronu na cząsteczkę wody i powstaniem wolnego rodnika, wywołującego w dalszej kolejności uszkodzenie DNA. Procesy naprawy uszkodzeń popromiennych DNA w komórkach guza są mniej wydolne niż w komórkach prawidłowych, co powoduje większe uszkodzenie komórek nowotworowych niż zdrowych. Ponadto, niektóre pierwotnie odporne na uszkodzenia popromienne komórki nowotworowe mogą stać się bardziej wrażliwe dzięki zwiększeniu nasycenia tlenem. Przyczyną śmierci komórki poddanej napromienianiu jest uszkodzenie DNA, które prowadzi do zaburzeń procesów fizjologicznych, a w konsekwencji — do apoptozy. Z tego względu wydolność procesów naprawczych w obrębie komórki oraz na poziomie narządu lub tkanki ma kluczowe znaczenie

dla skuteczności RT nowotworów. Wyjściowa duża liczba komórek nowotworowych, jakie należy zniszczyć, w znaczący sposób ogranicza szanse na wyleczenie chorego, co powoduje, że celem paliatywnej RT jest zmniejszenie masy nowotworu [6].

W ostatnich latach w medycynie paliatywnej istotną rolę odgrywa terapia radioizotopowa, czyli leczenie przy użyciu podawanych systemowo radioizotopów, wybiórczo gromadzonych w tkance nowotworowej. Metoda ta została zapoczątkowana przez Pechera w latach 40. XX wieku. Obecnie do leczenia ognisk przerzutowych w kośćcu wykorzystuje się emitery promieniowania beta w formie czystej lub skojarzonej z promieniowaniem gamma, takie jak: stront-89, fosfor-32, samar-153, ren-186, ren-188 [7]. Prowadzi się badania nad połączeniem radioizotopu z przeciwciałem monoklonalnym [8] lub wykorzystaniem radu-223 emitującego promieniowanie alfa [9]. Wstępne wyniki badań z wykorzystaniem radu-223 wskazują na dużą skuteczność terapeutyczną preparatu, przy minimalnym narażeniu na działania niepożądane promieniowania [10].

## Wskazania do paliatywnej radioterapii

U pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, których nie można wyleczyć, stosuje się RT paliatywną w celu poprawy jakości i niekiedy wydłużenia czasu przeżycia, poprzez złagodzenie lub zapobieganie wystąpieniu objawów. Do tego celu zwykle nie jest konieczne zniszczenie wszystkich komórek guza, a więc podanie dawki całkowitej rzędu 50–80 Gy z reguły nie jest obligatoryjne. Z tego względu stosuje się niższe dawki całkowite, przy nieco wyższych dawkach frakcyjnych, nie przekraczając granic tolerancji tkanek zdrowych, w celu ograniczenia nasilenia odczynów popromiennych. Skrócenie czasu RT do 1 lub kilku dni jest istotne, ponieważ długie leczenie może być bardzo obciążające i może powodować niepotrzebną stratę ograniczonego czasu życia chorego. Przed kwalifikacją do paliatywnej RT należy uwzględnić istotne czynniki, które mogą w znaczący sposób wpłynąć na ostateczny rezultat leczenia [11]. Do najważniejszych należy zaliczyć:

- ustalenie, czy objawy są spowodowane zmianą nowotworową, którą zamierza się napromieniać;
- dokładne zlokalizowanie guza pierwotnego lub przerzutu, który będzie napromieniany;
- ocenę oczekiwanej korzyści po zastosowaniu RT: złagodzenie objawów, poprawa jakości życia, wydłużenie czasu przeżycia, wpływ na stan ogólny chorego oraz rozważenie możliwości zastosowania innego leczenia, także biorąc pod uwagę niedogodności związane z napromienianiem.

Ustalenie przyczyny objawu z reguły wiąże się z wykonywaniem badań obrazowych: zdjęcia rentgenowskiego, ultrasonografii, tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*), rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*); dopiero po jednoznacznym stwierdzeniu, że przyczyną dolegliwości jest zmiana nowotworowa, można rozpocząć RT. Ważnym czynnikiem wpływającym na podjęcie decyzji o napromienianiu jest lokalizacja zmiany pierwotnej lub przerzutu. W przypadku przerzutu do kości RT najczęściej powoduje znaczne złagodzenie bólu, zwykle bez istotnych objawów niepożądanych. Natomiast przy rozsiewie nowotworu w jelitach i otrzewnej, któremu często towarzyszą dolegliwości bólowe oraz nudności i wymioty, RT w niewielkim stopniu wpływa na złagodzenie objawów, a nawet z powodu odczynu może je nasilić. Wskazane jest wówczas podawanie analgetyków [12] i leków przeciwwymiotnych [13] bądź rozważenie leczenia systemowego [14]. Niejednokrotnie więc korzyści w zakresie skutecznego łagodzenia objawów mogą przynieść inny rodzaj leczenia onkologicznego, farmakoterapia bądź postępowanie nefarmakologiczne.

W sytuacji choroby uogólnionej zwykle dobrze tolerowane jest leczenie hormonalne, stosowane u chorych z rakiem piersi (przy dodatnich receptorach estrogenowych i/lub progesteronowych) [15], gruczolu krokowego [16] i błony śluzowej trzonu macicy [17]. U chorych w dobrym stanie ogólnym, w przypadku nowotworów o znacznej wrażliwości na leczenie cytotatykami (rak drobnokomórkowy płuca, chłoniaki) można rozważyć stosowanie paliatywnej chemioterapii, chociaż leczenie to częściej powoduje istotne objawy niepożądane, podobnie jak podawanie cytokin: interferonu alfa i interleukiny 2 w leczeniu czerniaka złośliwego i raka nerki [18]. W zaawansowanym raku nerki stosuje się także inhibitory kinaz tyrozynowych: sorafenib i sunitynib [19, 20]. U chorych na raka piersi z dodatnim receptorem dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) rozważa się podanie trastuzumabu, czynnika hamującego przekazywanie sygnałów, związanych z proliferacją komórek nowotworowych. Inną grupę leków stanowią inhibitory angiogenezy — talidomid, podawany chorym na szpiczaka mnogiego i rituksymab — ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciw antygenowi CD20, stosowane w chłoniakach nieziarniczych [21].

Wrażliwość tkanki nowotworowej na promienie jonizujące ma mniejsze znaczenie w paliatywnej niż w radykalnej RT, ponieważ nie jest konieczne zniszczenie wszystkich komórek guza. Mimo to decyzja o stosowaniu RT u chorych z zaawansowaną cho-

robą nowotworową powinna być dobrze przemyślana, ponieważ napromienianie niejednokrotnie przynosi natychmiastowego efektu, np. przy przerzutach do kości efekt leczenia można zaobserwować dopiero po kilku dniach lub tygodniach [22]. Ważnym czynnikiem, który wpływa na podjęcie decyzji o leczeniu, jest stan ogólny chorych. Chorzy w ciężkim stanie ogólnym [stan aktywności wg skali Karnofsky'ego — 40% i mniej lub wg skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) — 4] rzadko odnoszą korzyści z napromieniania. Radioterapia jest względnie przeciwwskazana, kiedy w napromienianym polu występuje płyn w jamie opłucnowej lub proteza w układzie kostnym i w przypadku ostrego rozpadu guza nowotworowego [23].

W paliatywnej RT używa się prostych technik, które pozwalają na skrócenie czasu leczenia — najczęściej stosuje się napromienianie z jednego lub dwóch pól przeciwległych. Jest to szczególnie istotne dla chorych z silnymi dolegliwościami bólowymi i dusznością, u których powinno się w razie potrzeby zastosować analgetyki skutecznie łagodzące ból i leki zmniejszające uczucie duszności, zarówno podczas transportu, jak i w czasie planowania oraz przeprowadzania leczenia. Istnieje wiele różnych sposobów frakcjonacji stosowanych w paliatywnej RT. Jednym z częściej używanych schematów jest podanie dawki całkowitej 20 Gy w 5 dawkach frakcyjnych po 4 Gy, w czasie jednego tygodnia leczenia [1, 2, 4, 5, 11, 14]. Większość chorych dobrze toleruje ten rodzaj terapii, ale przy oczekiwanym dłuższym okresie przeżycia lub przy ponownym leczeniu właściwsze mogą być mniejsze dawki dzienne. Można wówczas zastosować dawkę całkowitą 20 lub 30 Gy podaną w 10 dawkach frakcyjnych, odpowiednio po 2 lub 3 Gy, przez okres 2 tygodni [11]. W ostatnich latach proponuje się również schematy jednorazowego lub 2-krotnego podania wyższej dawki frakcyjnej, np. 8 Gy u chorych w miernym stanie ogólnym w celu skrócenia czasu leczenia i mniejszego obciążenia chorych RT [14]. W tabeli 1 zebrano wskazania do paliatywnej RT w leczeniu objawów zaawansowanej choroby nowotworowej [24].

Podsumowując, do najczęstszych wskazań do paliatywnej RT zalicza się:

- onkologiczne stany nagłe: ucisk rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej;
- ból spowodowany przerzutami do kości, ból w klatce piersiowej w przebiegu raka płuca;
- zagrażające lub dokonane zamknięcie światła przelyku, tchawicy, większych oskrzeli, odbytnicy;
- krwioplucie, krwiomocz, krwawienia z pochwy i odbytu;

Tabela 1. Wskazania do paliatywnej radioterapii w leczeniu objawów (wg [24])

| Objaw                          | Przyczyna   |
|--------------------------------|---|
| <b>Ból</b>                     |   |
| Ból kostny                     | Przerzuty do kości  |
| Ból trzewny                    | Przerzuty do tkanek miękkich  |
| Ból neuropatyczny              | Przerzuty do kości<br>Pierwotny guz lub przerzuty do tkanek miękkich<br>Guz zlokalizowany w tkance nerwowej |
| <b>Miejscowy ucisk</b>         |   |
| Ucisk rdzenia kręgowego        | Przerzuty do przestrzeni nadtwardówkowej<br>Przerzuty do kości kręgosłupa                                   |
| Porażenie nerwów czaszkowych   | Przerzuty do kości podstawy czaszki<br>Przerzuty do opon<br>Guz mózgowia                                    |
| <b>Zwężenie lub zamknięcie</b> |   |
| Oskrzela                       | Guz oskrzela<br>Ucisk z zewnątrz przez powiększone węzły chłonne  |
| Przełyku                       | Guz przełyku<br>Ucisk z zewnątrz przez powiększone węzły chłonne  |
| Żyły głównej górnej            | Pierwotny guz śródpiersia<br>Pierwotny guz płuca lub przełyku<br>Przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia  |
| Wodogłowie                     | Nowotworowe zapalenie opon<br>Pierwotny lub przerzutowy guz mózgowia  |
| Obrzęk kończyn                 | Przerzuty do węzłów chłonnych   |
| <b>Krwawienie</b>              |   |
| Krwiopłucie                    | Pierwotny guz oskrzela<br>Przerzutowy guz oskrzela lub płuca  |
| Krwiomocz                      | Pierwotny guz nerki, moczowodu, pęcherza, prostaty  |
| Krwawienie z pochwy            | Pierwotny nowotwór pochwy, szyjki lub błony śluzowej trzonu macicy<br>Przerzuty do pochwy                   |
| Krwawienie z odbytu            | Pierwotne nowotwory odbytu, odbytnicy i jelita grubego  |
| Krwawienia z powłok skórnych   | Owrzodzenia nowotworowe skóry   |

- przerzuty do mózgowia;
- owrzodzenia nowotworowe skóry;
- nowotwory głowy i szyi, które powodują zaburzenia oddychania i odżywiania;
- guzy naciekające sploty i korzenie nerwowe.

Poniżej omówiono najczęstsze lokalizacje nowotworów pierwotnych i przerzutów, które stanowią wskazania do paliatywnego napromieniania.

## Rak płuca

Paliatywna RT może być stosowana w leczeniu krwiopłucia, bólu w klatce piersiowej, kaszlu, niedrożności większych oskrzeli i duszności, które należą do najczęstszych objawów raka płuca. Metoda ta wykazuje największą skuteczność w leczeniu krwiopłucia i bólu w klatce piersiowej, wywołanego obec-

nością nowotworu [25]. Stosuje się różne schematy frakcjonowania o podobnej skuteczności: 10 × 3 Gy, 5 × 4 Gy lub 2 × 8 Gy, co 7 dni. W przypadku nacieków wewnątrzoskrzelowych, które powodują duszność, kaszel, krwiopłucie i niedodmę, z powodzeniem stosuje się paliatywną BRT, postępowanie to można również zalecać u chorych, u których wyczerpano możliwości TRT z powodu wcześniej podanej dawki. W BRT do światła oskrzela wprowadza się aplikator, ładowany radioizotopem irydu-192, co pozwala na poprawę drożności oskrzela i zmniejszenie duszności u co najmniej połowy leczonych chorych [26]. Brachyterapia jest bardziej inwazyjna niż TRT, wiąże się z możliwością wystąpienia następujących powikłań: kardiologicznych (zaburzenia rytmu serca, hipotonia, rzadko zatrzymanie krążenia), popromiennego zapalenia oskrzeli, które może powodować zwłóknienie i obturację dróg od-

dechowych, wzrostu temperatury ciała, rzadko krwawień i przetoki oskrzelowej [27]. Do BRT kwalifikuje się chorych w dobrym stanie ogólnym, z prognozowanym czasem przeżycia powyżej 1–2 miesięcy [28]. Niski stopień sprawności chorych — 3 według skali ECOG (Zubroda) — stanowi wskazanie do jednorazowego podania dawki 10–15 Gy/1 cm. Chorzy w dobrym stanie ogólnym ze wznową po TRT lub miejscowo zaawansowanym nowotworem otrzymują dawkę 18–22,5 Gy w 3 frakcjach, w odstępie 7–10 dni [29].

W leczeniu zaawansowanego raka płuca stosuje się również chemioterapię. Postępowanie takie jest uzasadnione u chorych na drobnokomórkowego raka płuca, który jest nowotworem o wysokiej wrażliwości na leczenie chemiczne. W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca, który jest mniej wrażliwy na leczenie cytostatykami, powinno się je prowadzić u wybranych chorych, w dobrym stanie ogólnym, bez cech wyniszczenia, u których występują kaszel, krwioplucie i ból. Oprócz złagodzenia objawów wykazano także nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia po chemioterapii, pod warunkiem stosowania schematów z pochodnymi platyny. Podejmuje się także próby stosowania drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej, związanej z EGFR (gefitinib i erlotinib) [30], lub wykorzystania przeciwciał monoklonalnych (cetuksymab, bewacyzumab) [31], jednak efekty leczenia pozostają niezadowolające [32].

## Zespół żyły głównej górnej

Ważnym wskazaniem do paliatywnej RT jest zespół żyły głównej górnej, zaliczany do onkologicznych stanów nagłych. Najczęstszą przyczyną tego zespołu jest ucisk z zewnątrz, rzadziej zakrzepica lub bezpośredni naciek naczynia. Większość przyczyn wynika ze zmian nowotworowych w śródpierściu, do rzadszych zalicza się tętniaka aorty, przewlekłe zapalenie śródpiercia, uraz bądź zakrzepicę, stanowiącą powikłanie założenia cewnika centralnego. U 75% chorych z zespołem żyły głównej górnej przyczyną jest rak płuca (u 40% — drobnokomórkowy), a u 15% — chłoniak śródpiercia. Objawy tego zespołu to: bóle i zawroty głowy, senność, utrudnione połykanie, duszność, kaszel, chrypka, poszerzenie żył powierzchownych ramion i szyi, cechy krążenia obocznego, sinica i obrzęk twarzy [24].

Mimo że zespół żyły głównej górnej jest stanem nagłym, wymagającym szybkiego rozpoczęcia leczenia, obecnie uważa się, że przed rozpoczęciem terapii należy ustalić histologiczny typ nowotworu. Związane jest to z faktem, że u niektórych chorych

leczenie może mieć charakter radykalny, a rokowanie zależy głównie od rodzaju nowotworu, a nie wyłącznie od objawów zespołu żyły głównej górnej. W leczeniu stosuje się duże dawki glikokortykoidów (deksametazon 16–24 mg/dobę, najczęściej podawany drogą pozajelitową — dożylnie lub podskórnie) [1, 2, 4, 5, 24]. Ważnym elementem postępowania jest RT, którą stosuje się jako początkowe leczenie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Zazwyczaj zaleca się krótki kurs napromieniania, podając dawkę całkowitą 20 Gy w 5 dawkach frakcyjnych na okolicę węzłów chłonnych śródpiercia [33, 34]. Po 3 lub 4 tygodniach przerwy w napromienianiu ocenia się odpowiedź na leczenie i w przypadku regresji guza można powtórzyć RT według wspomnianego schematu lub podjąć próbę leczenia radykalnego poprzez zmniejszenie dawek frakcyjnych i zwiększenie dawki całkowitej [35]. W przypadku nowotworów wrażliwych na cytostatyki (chłoniaki, drobnokomórkowy rak płuca, rak gruczołu piersiowego, nowotwory zarodkowe) pierwszym sposobem postępowania onkologicznego jest chemioterapia, natomiast RT stosuje się w przypadku niepowodzenia leczenia chemicznego. W sytuacji bardzo nasilonych objawów szybszy efekt terapeutyczny można uzyskać, zakładając protezę żyły głównej górnej, a następnie wdrażając leczenie onkologiczne [36].

## Rak przełyku

W zaawansowanym raku przełyku może dochodzić do zwężenia lub zamknięcia jego światła, co często utrudnia lub uniemożliwia połykanie (dysfagia) i/lub wywołuje ból podczas połykania (odynofagia). Przyczyną dolegliwości jest najczęściej rozrost guza przełyku, rzadziej gardła dolnego, wpustu żołądka, ucisk z zewnątrz przez powiększone węzły chłonne śródpiercia, nowotwory grasicy, gruczołu tarczowego lub przylegającego oskrzela. Najczęściej stosuje się krótki kurs TRT (20–30 Gy przez 1–2 tygodni), co powoduje ustąpienie objawów u około 80% chorych [34]. Często efekt RT nie jest natychmiastowy, ponadto może wystąpić nasilenie dolegliwości z powodu odczynu w trakcie lub po napromienianiu, wymagające stosowania płynnej diety i podawania środków osłaniających śluzówkę (inhibitory pompy protonowej, siemię lniane). Alternatywne metody leczenia stanowią: napromienianie wewnątrz przełyku (BRT), co pozwala na uzyskanie trwałej poprawy u ponad 50% chorych, poszerzenie przełyku laserem lub stosowanie terapii fotodynamicznej. W leczeniu dysfagii przydatne jest również protezowanie przełyku, zwłaszcza u cho-



rych z przetokami [37]. W sytuacji braku możliwości połykania pokarmu w celu odżywiania chorych, oprócz podawania płynów drogą pozajelitową, można rozważyć założenie zgłębnika nosowo-żołądkowego, gastrostomii odżywczej lub przy nacieku żołądka — jejunostomii [38].

## Rak piersi i nowotwory skóry

W przypadku wznowy miejscowej procesu nowotworowego lub nieoperacyjnego raka gruczołu piersiowego napromienianie może przedłużyć i poprawić jakość życia chorych. Celem RT jest zapobieganie lub łagodzenie objawów miejscowo rozwijającego się procesu nowotworowego (owrzodzenia), do których należą ból, przykry zapach i krwawienia [14, 39]. Najczęściej stosuje się schemat leczenia dawką całkowitą 20–30 Gy, podawaną odpowiednio w czasie 1–2 tygodni; u chorych w złym stanie ogólnym możliwe jest podanie 1 frakcji 10 Gy. Najczęściej wznowę procesu nowotworowego na powierzchni ściany klatki piersiowej napromienia się wiązką elektronów o energii dobranej indywidualnie do grubości nacieku. Wstępne wyniki wskazują na korzystne efekty skojarzenia hipertermii z TRT w osiągnięciu miejscowej kontroli zmian powierzchniowych [40, 41]. Inną metodą RT pozwalającą na korzystny rozkład dawki na powierzchni ściany klatki piersiowej jest BRT kontaktowa, którą można stosować w leczeniu rozległych wznów nowotworu położonego powierzchniowo. W przypadku nacieków nowotworowych penetrujących głębiej, które wymagają dokładnego przylegania aplikatora do powierzchni guza, stosuje się wyciski, czyli aplikatory indywidualne.

W przypadku chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi, u których z różnych powodów nie jest możliwe wykonanie zabiegu operacyjnego lub wdrożenie leczenia systemowego, RT może mieć charakter radykalny (zwykle dawka całkowita 60 Gy podana w czasie 6 tygodni), choć uzyskiwane wyniki są gorsze od rezultatów postępowania chirurgicznego [42, 43]. W przypadku możliwości wykonania paliatywnego zabiegu operacyjnego dokonuje się mastektomii prostej, czyli amputacji samej piersi (*toilet mastectomy*) lub usunięcia wznowy miejscowej [44].

Zarówno u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jak i w przypadku rozsiewu choroby znaczącą rolę w raku piersi odgrywa leczenie hormonalne i chemiczne. Celem terapii systemowej jest łagodzenie objawów rozwoju nowotworu, ponadto leczenie może doprowadzić do remisji ognisk przerzutowych, wydłużenia czasu przeżycia i po-

prawy jego jakości. W pierwszej kolejności należy rozważyć hormonoterapię, która ze względu na mniej nasilone objawy niepożądane jest zwykle lepiej tolerowana przez chorych, jej stosowanie warunkowane jest jednak obecnością receptorów steroidowych na powierzchni komórek nowotworu. W hormonoterapii rozlanego raka piersi stosuje się antyestrogeny (tamoksyfen), inhibitory aromatazy — niesteroidowe: anastrozol, letrozol, steroidowy: eksemestan, fulwestrant, ablację jajników metodą farmakologiczną (analogi LH-RH) lub chirurgiczną oraz progestageny (octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu). Chemioterapię stosuje się w przypadku nowotworu bez receptorów steroidowych, z szybką progresją choroby oraz z przerzutami do narządów miękkich. U chorych z nadekspresją receptora HER2 na powierzchni komórek nowotworowych stosuje się przeciwciała monoklonalne, trastuzumab, skierowane przeciwko temu receptorowi, podawane samodzielnie, w skojarzeniu z cytostatykami lub inhibitorami aromatazy [45].

Radioterapia paliatywna jest przydatna w leczeniu nowotworów skóry (raka i czerniaka), które podobnie jak zaawansowany rak piersi powodują objawy miejscowe. Rak skóry, podobnie jak rak piersi, charakteryzuje się naciekającym wzrostem, ale proces ten przebiega wolniej, a prawdopodobieństwo wywołania przerzutów jest znacznie mniejsze. Nieleczony rak skóry może powodować zniszczenie dużych powierzchni skóry i destrukcję narządów leżących poniżej nacieku. Radioterapia stosowana nawet przy znacznych naciekach skóry pozwala uzyskać kontrolę miejscową i uniknąć zabiegów rekonstrukcyjnych. W raku skóry stosuje się zarówno TRT, jak i BRT. W TRT najczęściej używa się promieniowania o niskiej energii lub elektronów o energii dostosowanej odpowiednio do grubości nacieku. Ze względu na możliwość uzyskania wysokiej jednorodności dawki w obszarze zaplanowanym BRT powinno się rozważać w pierwszej kolejności przy kwalifikacji do napromieniania nowotworów skóry, zwłaszcza na obszarach krzywizn anatomicznych i w pobliżu narządów krytycznych (okolica nosa i oczodołów, ściana klatki piersiowej). Prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego, nawrotowego raka skóry za pomocą aplikatorów kontaktowych o wysokiej mocy dawki (HDR, *high dose rate*) wynosi 87% [46]. Paliatywna TRT raka skóry polega na podaniu dawki całkowitej 20–30 Gy w ciągu 1–2 tygodni, co zwykle zapobiega rozrostowi guza i krwawieniu. W raku podstawnokomórkowym skóry bez przerzutów można podjąć próbę RT radykalnej (dawka całkowita 60–70 Gy podana w czasie 6–7 tygodni). W przypadku rozwoju guzów grzybiastych

skóry, zwłaszcza okolice węzłów chłonnych szyi i pachwin, krótki kurs RT pozwala na zapobieganie lub łagodzenie objawów miejscowych, zwłaszcza krwawienia [24]. W przypadku zaawansowanego czerniaka złośliwego skóry, który często powoduje krwawienia, leczenie polega na podaniu dawki całkowitej 30–36 Gy, przy dawkach frakcyjnych 6 Gy, stosowanej 2–3 razy w tygodniu [47].

## Nowotwory głowy i szyi

Nowotwory głowy i szyi obejmują grupę raków zlokalizowanych w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa i zatoki oboczne nosa) oraz nowotwory ucha, gruczołów ślinowych i tarczycy. Nowotwory te z reguły utrudniają podstawowe funkcje życiowe: oddychanie, odżywianie i mowę, a niekiedy upośledzają wzrok, słuch, smak, węch i inne czynności układu nerwowego. Nowotwory głowy i szyi najczęściej rozwijają się miejscowo, a objawy są zwykle związane z lokalnym rozrostem guza, dlatego podstawowymi metodami leczenia są zabiegi chirurgiczne i RT [48].

Radioterapia nowotworów głowy i szyi jest trudna, ze względu na umiejscowienie guza w pobliżu narządów wrażliwych na promienie jonizujące (mózgowie, rdzeń kręgowy, gałki oczne, ucho, ślinianki). W miejscowo zaawansowanych nowotworach głowy i szyi konieczne jest zazwyczaj podanie wysokich dawek całkowitych (50–70 Gy), ponieważ skuteczność RT zależy od stopnia zniszczenia guza. W tym celu poszukuje się nowych metod TRT, opartych na technice trójwymiarowego, komputerowego systemu planowania leczenia (RT konformalna) lub napromieniania z modulacją mocy dawki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*). Dodatkowym utrudnieniem leczenia jest fakt częstego występowania ostrych odczynów popromiennych w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, gardła, krtani i skóry w obszarze objętym napromienianiem. W przypadku miejscowo zaawansowanych nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi, z ekspresją EGFR dodanie do RT przeciwciała monoklonalnego hamującego ten receptor (cetuksymab) zwiększa odsetek wyleczeń miejscowych i zmniejsza śmiertelność, bez nasilenia działań niepożądanych RT [49]. U wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym (stan sprawności wg ECOG 0–2), u których wyczerpano możliwości leczenia chirurgicznego lub RT, można zastosować paliatywną chemioterapię, choć leczenie to prawdopodobnie nie powoduje wydłużenia czasu przeżycia (z wyjątkiem nisko zróżnicowanego raka nosowej części gardła)

i jest obciążone licznymi objawami niepożądanymi [50, 51].

## Nowotwory miednicy

Nowotwory zlokalizowane w miednicy małej mogą powodować krwawienia z dróg moczowych, rodnych i odbytnicy. Krwawienia z układu moczowego najczęściej wywołuje naciek pęcherza moczowego spowodowany rozwojem nowotworu pierwotnego lub wtórnego pochodzącego z szyjki macicy lub odbytnicy, rak nerki lub naciek cewki moczowej przez raka prostaty. Do innych przyczyn należą: infekcyjne i chemiczne zapalenie pęcherza moczowego (najczęściej po podaniu cyklofosfamid i ifosfamid), późne teleangiektazje po radykalnym napromienianiu pęcherza, rzadziej trombocytopenia lub zaburzenia krzepnięcia. Istotne jest ustalenie miejsca krwawienia poprzez badanie tomograficzne, cystoskopię lub urografię. Rola paliatywnej RT polega na osiągnięciu hemostazy, najczęściej po niepowodzeniu leczenia zachowawczego (etamsylat, kwas traneksamowy, diatermia — cystoskopia). Zazwyczaj stosuje się krótki kurs napromieniania (dawka całkowita 20 Gy podana w 5 dawkach frakcyjnych po 4 Gy), obejmując nacieki polami naświetlanymi. Objawem niepożądanym RT jest biegunka. Napromienianie może być również prowadzone z założeniem radykalnym u chorych z miejscowo zaawansowanymi nowotworami pęcherza moczowego [52] i prostaty [53], w tym ostatnim przypadku stosuje się także BRT [54]. W stadium rozsiewu w leczeniu raka gruczołu krokowego istotną rolę odgrywa hormonoterapia [16, 55], a w raku pęcherza moczowego u chorych w dobrym stanie ogólnym podejmuje się próby chemioterapii [56]. Radioterapia odgrywa istotną rolę w leczeniu radykalnym nowotworów odbytnicy, najczęściej w skojarzeniu z chirurgią [57–59].

Krwawienia z dróg rodnych są najczęściej wywołane nowotworami macicy (rakiem szyjki i błony śluzowej trzonu oraz mięsakami) lub naciekiem nowotworowym szerzącym się przez ciągłość z sąsiednich narządów. Zazwyczaj krótki kurs TRT (dawka 20 Gy podana w 5 frakcjach) skutecznie hamuje krwawienia w przebiegu raka szyjki macicy [60], a w przypadku miejscowo rozwijającego się guza niejednokrotnie możliwa jest próba leczenia radykalnego, podobnie jak w zaawansowanych miejscowo nowotworach pęcherza, odbytnicy i błony śluzowej trzonu macicy [61, 62]. U chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy, zwłaszcza przy rozsiewie nowotworu, można rozważyć leczenie chemiczne, które stosuje się równocześnie z napromienianiem u chorych w stadium miejscowego zaawan-

sowania choroby [63]. W przypadku krwawień ze sklepienia lub śluzówki pochwy preferowane jest leczenie miejscowe (BRT śródjamowa — wprowadzenie źródła promieniowania do pochwy pozwala napromienić jej ścianę). Przy głębszych naciekach (powyżej 5–10 mm) wokół sromu, pochwy i tkanek okołocewkowych stosuje się BRT śródtkankową pod kontrolą USG, wprowadzając igły po znieczuleniu chorej lub stosując technikę *afterloading* [24].

## Przerzuty nowotworowe

### Przerzuty do układu kostnego

Najczęstszym umiejscowieniem przerzutów nowotworowych, które stanowi wskazanie do paliatywnego napromieniania, jest układ kostny. Leczenie przerzutów do kości obejmuje znaczną część pracy wykonywanej w zakładach RT i dotyczy około 20% wszystkich przypadków napromieniania [64, 65]. Przerzuty do kości występują, zależnie od rozpoznania ogniska pierwotnego, u około 30–85% pacjentów, którzy zmarli z powodu choroby nowotworowej. Najczęściej przyczyną przerzutów do kości jest rak gruczołu piersiowego, prostaty, płuca, tarczycy, nerki i postać kostna szpiczaka mnogiego. Jednym z częstych objawów przerzutów do kości jest ból, który występuje u około 70% chorych i jest najczęstszym rodzajem bólu nowotworowego [66]. Patogeneza bólu pochodzącego z przerzutowo zmienionej kości i mechanizm działania analgetycznego RT nie zostały do chwili obecnej w pełni wyjaśnione. Ból prawdopodobnie jest wywołany działaniem cytokin prozapalnych (prostaglandyny, interleukiny), zaburzeniami mechanicznymi kości, a także uszkodzeniem nerwów. Efekt analgetyczny RT, oprócz zniszczenia części komórek nowotworowych, jest prawdopodobnie związany z oddziaływaniem cytotoksycznym napromieniania na komórki (makrofagi) wydzielające chemiczne mediatory, które odpowiadają za powstanie bólu. Najczęstszym objawem świadczącym o przerzucie nowotworowym do układu kostnego jest bolesność uciskowa lub opukowa zajętego obszaru. Niekiedy przerzuty do kości nie powodują dolegliwości bólowych, wówczas często dopiero wystąpienie złamania patologicznego pozwala ustalić prawidłowe rozpoznanie. Podejrzenie przerzutu do kości powinno zostać potwierdzone w badaniu scyntygraficznym lub radiologicznym [67].

Radioterapia miejscowa jest skutecznym sposobem łagodzenia bólu u chorych z bólem kostnym w sytuacji, kiedy podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, glikokortykoidów i opioidów nie przynosi wystarczającego złagodzenia bólu. Wskazane jest wówczas zastosowanie bifosfonianów, któ-

re oprócz efektu analgetycznego [68] zapobiegają dalszej destrukcji kości, m.in. poprzez zahamowanie nadmiernej aktywności osteoklastów [69]. Paliatywna RT powoduje skuteczne uśmierzanie bólu u chorych z bólem kostnym o słabym, umiarkowanym, a także silnym natężeniu. Miejscowe napromienianie przyczynia się do częściowego lub całkowitego zmniejszenia bólu łącznie u 80–90% leczonych chorych [70]. Efekt analgetyczny RT zazwyczaj utrzymuje się przez długi czas, choć może nie być obserwowany od razu, a dopiero po kilku dniach lub nawet tygodniach. Zazwyczaj uśmierzanie bólu jest trwałe — około 60% leczonych chorych, przeżywających rok lub więcej, pozostaje wolnych od bólu [71]. Jednak u części chorych, zwłaszcza napromienianych jedną frakcją, może zaistnieć konieczność ponownego zastosowania RT. Miejscowe napromienianie może być również przydatne u chorych ze złamaniami patologicznymi, zwłaszcza kiedy nie można wykonać zabiegu operacyjnego zespolenia odcinków kostnych (najczęściej przy złamaniach kompresyjnych kręgow, kości obręczy, żeber), co stanowi najbardziej skuteczne postępowanie przy złamaniach kości długich [23].

W napromienianiu przerzutów kostnych dostępne są różne sposoby frakcjonowania. W przeprowadzonych dotychczas randomizowanych badaniach prospektywnych wykazano taką samą skuteczność leczenia przerzutów kostnych jedną frakcją 8 Gy, jak i dawką całkowitą 30 Gy, podaną w 10 frakcjach [72]. W prospektywnym badaniu klinicznym stwierdzono dużą skuteczność leczenia przy użyciu jednej frakcji 6 Gy [73]. W badaniu, w którym porównano leczenie z zastosowaniem dawki 8 Gy i 4 Gy w jednej frakcji, wykazano większą skuteczność napromieniania dawką 8 Gy [74]. Leczenie wyższą dawką całkowitą, w mniejszych dawkach frakcyjnych, przez dłuższy czas cechuje podobna skuteczność do leczenia pojedynczymi lub kilkoma wysokimi frakcjami, choć w przypadku tego pierwszego postępowania wykazano, że rzadziej konieczne jest ponowne napromienianie chorych [75]. Obecnie napromienianie wysokimi, pojedynczymi frakcjami jest powszechnie stosowane w leczeniu przerzutów kostnych, zwłaszcza do żeber i kości długich, szczególnie u chorych z przewidywanym krótkim czasem przeżycia i w złym stanie ogólnym. Ten rodzaj RT rzadziej stosuje się u chorych z przerzutami do kręgosłupa, ponieważ istnieje obawa dotycząca wystąpienia powikłań popromiennych w rdzeniu kręgowym, zwłaszcza przy prognozowanym dłuższym czasie przeżycia, dlatego też najczęściej napromienia się wówczas chorych według schematu leczenia 5 frakcji po 4 Gy lub 10 frakcji po 3 Gy [76].



W przypadku wystąpienia dolegliwości bólowych spowodowanych mnogimi przerzutami do kości stosuje się RT miejscową kilku okolic kośćca, leczenie radioizotopami lub napromienianie połowy ciała (*hemibody irradiation*). Ten ostatni sposób leczenia wiąże się z koniecznością właściwej kwalifikacji i przygotowania chorego do napromieniania [77]. Ze względu na możliwość wystąpienia wczesnych objawów niepożądanych: nudności, wymiotów, biegunki, leukopenii, małopłytkowości, do leczenia kwalifikuje się zwykle chorych z wartościami płytek krwi powyżej 100 tys./ml i leukocytów powyżej 3 tys./ml. Przed napromienianiem i po nim podaje się leki przeciwwymiotne (metoklopramid), glikokortykoidy (deksametazon), a w razie wystąpienia biegunki stosuje się loperamid. Dawka zalecana dla dolnej połowy ciała wynosi 8 Gy, natomiast dla górnej połowy ciała, z powodu ryzyka ciężkiego powikłania, jakim jest popromienne zapalenie płuc, dawka jest niższa i wynosi 6 Gy [78]. Korzystne efekty analgetyczne obserwuje się u ponad 80% leczonych chorych [79].

Nowocześniejszym rodzajem terapii mnogich przerzutów do kości jest leczenie systemowe przy użyciu wstrzykiwanego do krwioobiegu radioaktywnego izotopu — najczęściej strontu-89 lub samaru-153, które przekazują promieniowanie do obszarów przerzutowo zmienionych i charakteryzują się największą aktywnością [80, 81]. Postępowanie takie zalecane jest najczęściej u chorych z przerzutami o charakterze osteoblastycznym (rak stercza, rak pęcherza moczowego) lub mieszanym (rak prostaty, rak piersi). Leczenie izotopami jest mniej skuteczne w przerzutach o charakterze osteolitycznym, które występują w przebiegu raka płuca, nerki, i u większości chorych na raka piersi. Skuteczność leczenia systemowego radioizotopem strontu-89 jest porównywalna ze skutecznością RT miejscowej [82]. Warunkami prowadzenia terapii izotopami są prawidłowa funkcja nerek i szpiku kostnego (wartości erytrocytów, płytek krwi i leukocytów w normie) oraz zdolność wydalania moczu [83]. Odwracalna mielosupresja będąca jedynym efektem ubocznym leczenia wymienionymi radioizotopami wymaga oznaczenia morfologii krwi. W przypadku leczenia preparatem stront-89 zaleca się przeprowadzenie 3 badań morfologii krwi w czasie pierwszych 3 miesięcy po podaniu leku (największy spadek liczby leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 4–8 tygodniach po leczeniu, po 6 miesiącach wartości wracają do normy). W przypadku terapii samarem-153 liczba krwinek białych i trombocytów osiąga najniższe wartości w ciągu 3–5 tygodni po podaniu leku, a w czasie 8 tygodni powraca do wartości wyjściowych. Efekt analgetyczny leczenia może wystąpić

ze znacznym opóźnieniem (do kilku tygodni), ponadto u 10–20% chorych przez pierwsze dni obserwuje się nasilenie bólu (*flare syndrome*) [76, 84]. W razie nawrotu dolegliwości bólowych możliwe jest ponowne zastosowanie radioizotopu strontu-89 po upływie 3 miesięcy, a w przypadku samaru-153 — po 8 tygodniach od poprzedniego podania leku, przy czym należy zwrócić uwagę na parametry krwi, zwłaszcza u chorych z niską rezerwą szpikową [85]. Natomiast nie zaleca się ponownego stosowania radioizotopów u chorych, u których nie stwierdzono efektu analgetycznego po podaniu poprzednich dawek. Wyniki przeprowadzonych do tej pory badań wskazują na porównywalną do terapii strontem-89 skuteczność leczenia cytostatykami (5-fluorouracyl, epirubicyna, mitomycyna C) w zakresie analgezji u chorych z bolesnymi przerzutami do kości, w przebiegu opornego na leczenie hormonalne raka gruczołu krokowego, jednak chemioterapia powodowała więcej objawów niepożądanych [86]. Należy podkreślić, że kwalifikacja do terapii radiofarmaceutykami powinna być elementem całościowego planu postępowania u danego chorego, który uwzględnia stan ogólny, leczenie przeciwnowotworowe systemowe, RT, medycynę nuklearną i leczenie objawowe [87].

### Ucisk rdzenia kręgowego

Przerzuty do kręgosłupa są bardzo częste i wymagają leczenia nie tylko z powodu bólu, ale także obecności lub dużego ryzyka wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego. Do zespołu ucisku rdzenia kręgowego dochodzi dość rzadko, bo u około 3–5% chorych na nowotwory i u około 10–20% pacjentów z rozpoznaniem przerzutów do kręgosłupa. Do nowotworów, które są najczęstszą przyczyną ucisku rdzenia kręgowego, należą rak piersi, płuca, prostaty, rzadziej rak nerki i chłoniaki. Pierwszym objawem ucisku rdzenia jest najczęściej (u 80% chorych) ból w plecach, nasilający się pod wpływem kaszlu, kichania, poruszania się, najczęściej w okolicy piersiowej lub lędźwiowej i rzadko szyjnej kręgosłupa. Niejednokrotnie dopiero w późniejszym czasie pojawiają się zaburzenia czucia w obszarze unerwienia objętego uszkodzeniem i osłabienie siły mięśniowej, zwykle kończyn dolnych (szczególnie części proksymalnych — utrudnione wchodzenie po schodach i wstawanie z krzesła), a następnie zaburzenia funkcji zwieraczy i impotencja, co często powoduje opóźnienie rozpoznania. Zaburzenia neurologiczne zależą od miejsca uszkodzenia rdzenia kręgowego, ostatnie dwa wymienione objawy mogą występować bez zaburzeń ruchowych i czucia — są one zwykle charakterystyczne dla uszkodzenia stożka rdzeniowego. Przy ucisku ogona końskiego obser-

wuje się przeważnie obustronne zaburzenia czucia okolicy okołodbytniczej, tylnej powierzchni uda lub bocznej powierzchni kończyn dolnych oraz hipotonię, arefleksję, zaniki mięśniowe i fasykulacje. Często występuje bolesność zajętej okolicy kręgosłupa — przy uszkodzeniu kręgosłupa piersiowego ból najczęściej ma charakter opasujący, przy zmianach w odcinku szyjnym i lędźwiowym zwykle jednostronny (ból korzeniowy), często promieniuje do kończyny. Najczęstszą lokalizacją zmian (70%) jest odcinek piersiowy rdzenia, rzadziej krzyżowo-lędźwiowy (20%) i szyjny (10%). U około 10% chorych przyczyną objawów jest penetracja nowotworu (najczęściej chłoniaka) do kanału kręgowego z okolicy okołokręgosłupowej, rzadziej przerzut w obrębie rdzenia kręgowego [88].

Najważniejszymi czynnikami prognostycznymi są wyjściowy stopień zaburzeń funkcji neurologicznych przed rozpoczęciem leczenia oraz tempo postępu objawów. Bardzo ważne jest szybkie rozpoznanie bądź wykluczenie ucisku rdzenia kręgowego. W ustaleniu właściwej diagnozy bardzo pomocne jest badanie MRI, obrazujące struktury wewnątrz kanału kręgowego, kręgosłupa i okolicy okołokręgosłupowej, co pozwala również na zaplanowanie leczenia. Najlepiej wykonać badanie całego kręgosłupa, aby nie przeoczyć zmian występujących na różnych poziomach. Przy braku możliwości wykonania rezonansu zaleca się CT, mniej przydatne jest zdjęcie rentgenowskie podejrzanego odcinka kręgosłupa, które może wykazać jedynie większe zmiany w kośćcu, lub mielografia — obecnie wykonywana sporadycznie, w przypadku braku dostępności MRI i CT [89].

W leczeniu wstępnym ucisku rdzenia kręgowego stosuje się glikokortykoidy w dużych dawkach (deksametazon 16–32 mg/dobę), w piśmiennictwie podawane są większe dawki (do 100 mg deksametazonu/dobę), choć ich większa skuteczność w porównaniu z mniejszymi dawkami jest wątpliwa, a ryzyko działań niepożądanych większe [90]. U części chorych, zwłaszcza przy pojedynczej zmianie nowotworowej, która wywołuje ucisk rdzenia kręgowego, oraz w przypadku złamania kompresyjnego kręgu z wpadnięciem do kanału kręgowego, zaleca się rozważenie leczenia operacyjnego [11]. Jednym ze wskazań do wykonania zabiegu jest również lokalizacja szyjna, która grozi porażeniem mięśni oddechowych i przepony; leczenie chirurgiczne można również rozważyć przy niepowodzeniach RT [91].

Radioterapię uważa się za metodę z wyboru w leczeniu ucisku rdzenia kręgowego o podłożu nowotworowym. Niezbędne jest pilne rozpoczęcie napromieniania, zwłaszcza u chorych z zachowanymi funkcjami neurologicznymi [92]. Wyniki leczenia zależą bowiem głównie od czasu ustalenia rozpo-

znania, stanu neurologicznego przy rozpoczęciu RT, szybkości rozwoju objawów i rozległości zmian. U chorych z niedowładami szansa powrotu funkcji neurologicznych jest niewielka (do 42%), a u 20–25% podczas napromieniania dochodzi do ich pogorszenia. Natomiast RT rozpoczęta wcześniej, przed wystąpieniem zaburzeń neurologicznych, umożliwia zachowanie funkcji neurologicznych u 79% chorych [24]. Ważne jest szybkie ustalenie rozpoznania i skierowanie chorego do radioterapeuty, ponieważ RT powinna się rozpocząć możliwie jak najszybciej (godziny); przy wprowadzeniu dużych dawek glikokortykoidów możliwa jest kilkunastogodzinna zwłoka w rozpoczęciu napromieniania. Zazwyczaj stosuje się schemat leczenia 5 frakcji po 4 Gy lub 10 frakcji po 3 Gy [4]. Oprócz korzystnego wpływu na zachowanie funkcji neurologicznych RT powoduje łagodzenie bólu. W przypadku ucisku rdzenia wywołanego ogniskiem przerzutowym obejmującym do 3 kręgów i brakiem przerzutów do kości oraz narządów trzewnych zastosowanie RT pozwala u większości leczonych chorych na uzyskanie poprawy (40%) bądź stabilizacji (54%) funkcji neurologicznych, ponadto wydłuża czas przeżycia [93]. U chorych na nowotwory wrażliwe na leczenie cytostatykami (chłoniaki, szpiczak mnogi, drobnokomórkowy rak płuca) leczenie ucisku rdzenia kręgowego rozpoczyna się, stosując chemioterapię [94].

### Przerzuty do mózgowia

Ważnym wskazaniem do paliatywnej RT są przerzuty do mózgowia, które powodują znaczne pogorszenie jakości życia oraz rokowania chorych. W uogólnionej chorobie nowotworowej przerzuty do mózgowia występują u około 25% chorych (w badaniach autopsyjnych u 50%), najczęściej w przebiegu raka płuca, nerki, tarczycy, piersi, okrężnicy i czerniaka. Do objawów przerzutów do mózgu zalicza się obustronne bóle głowy o charakterze rozlanym, wymioty, napady padaczkowe, niedowłady i inne zaburzenia funkcji neurologicznych; objawy mogą być wywołane wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym, spowodowanym reaktywnym obrzękiem mózgu, który przy braku właściwego leczenia może doprowadzić do wgłobienia mózgu. W leczeniu i profilaktyce ciasnoty śródczaszkowej stosuje się glikokortykoidy (deksametazon w dawce 12–24 mg/dobę) i płyny hiperosmolalne — mannitol 20% (20–100 g/dobę), w połączeniu z lekami moczopędnymi [95].

W przypadku pojedynczego przerzutu do mózgu, zwłaszcza przy opanowanym ognisku pierwotnym, można rozważyć usunięcie guza bez następowej RT lub z zastosowaniem tej techniki, zależnie od

rodzaju nowotworu i czasu, jaki upłynął od leczenia ogniska pierwotnego [11]. Jednak pierwszoplanowym leczeniem przerzutów do mózgu pozostaje RT. Przeciwwskazaniami do zastosowania RT przerzutów do mózgowia są zły stan ogólny chorego (ECOG 4, Karnofsky < 50%), wzmożone ciśnienie śródczaszkowe niekontrolowane lekami przeciwobrzętkowymi, brak logicznego kontaktu z chorym, świeże zmiany zapalne i ropne skóry głowy. Od kilku lat w niektórych ośrodkach istnieje możliwość prowadzenia stereotaktycznej radiochirurgii (SRCH) i stereotaktycznej RT frakcjonowanej (SRF). Wymienione metody RT polegają na dokładnej lokalizacji przerzutowego guza przy zastosowaniu badań obrazowych (CT, MRI), a następnie na precyzyjnym obliczeniu rozkładu dawki i napromienianiu w specjalnej ramie stereotaktycznej, która zapewnia dużą dokładność. Dawki podawane jednorazowo w SRCH (12–25 Gy) lub w SRF (kilka frakcji po 5–7 Gy) są równoważne kilkutygodniowemu napromienianiu przy frakcji 2 Gy dziennie [96].

W przeprowadzonych przez *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych różnic w skuteczności paliatywnej RT przerzutów do mózgu, w zależności od podanej dawki całkowitej, która wahała się od 20 Gy w 5 frakcjach do 40 Gy w 20 frakcjach [97]. U chorych z oczekiwanym dłuższym okresem przeżycia, ze względu na ryzyko późnych powikłań popromiennych, zaleca się nieprzekraczanie dawki frakcyjnej 3 Gy, chorzy w gorszym stanie ogólnym otrzymują dawkę 20 Gy, podaną w 5 frakcjach po 4 Gy [98]. Skojarzenie napromieniania całego mózgu z SRCH jako *boost* (dodatkowe napromienianie) u chorych z pojedynczym nieoperacyjnym przerzutem w mózgu znamienne wydłuża czas przeżycia oraz poprawia skuteczność miejscową, w porównaniu z samą RT [99]. W przerzutach czerniaka złośliwego do mózgu stosuje się wyższe dawki frakcyjne 4 Gy (5 razy w tygodniu do 20 Gy). Radioterapia pozwala najczęściej na znaczne zmniejszenie dawki glikokortykoidów. U chorych w dobrym stanie ogólnym z nieoperacyjnym guzem pierwotnym lub pojedynczym, niewielkim (do 5–6 cm) przerzutem do mózgu zlokalizowanym nadnamiotowo, nieprzekraczającym linii pośrodkowej, bez nacieku komór, ciała modzelowatego i pnia mózgu można zastosować BRT. Podaje się wówczas dawki od kilkunastu do kilkudziesięciu Gy w zależności od techniki oraz rodzaju zastosowanego źródła. Ponadto, u chorych z nowotworami wrażliwymi na cytostatyki (rak piersi, drobnokomórkowy rak płuca, rak kosmówki, nowotwory zarodkowe) można rozważyć leczenie chemiczne [100].

## Inne wskazania do paliatywnej radioterapii

Radioterapia obok chirurgii odgrywa istotną rolę w leczeniu nawrotowych, pierwotnych nowotworów mózgu. Napromienianie paliatywne można stosować u chorych z rozsiewem do opon mózgowych, oczodołu, z porażeniami nerwów czaszkowych, niekiedy również w leczeniu wodogłowia. Paliatywną RT stosuje się także u chorych z bólem neuropatycznym, wywołanym naciekiem lub uciskiem na spłoty nerwowe, najczęściej spłot ramienny (w przebiegu raka szczytu płuca bądź przerzutów raka piersi do węzłów chłonnych nadobojczykowych), spłot łędźwiowo-krzyżowy (przy nowotworach miednicy: jelita grubego, macicy, pęcherza moczowego, jajnika), rzadziej naciekiem na nerwy obwodowe. Efekt analgetyczny po napromienianiu dawkami całkowitymi 20–30 Gy podanymi w czasie 1–2 tygodni obserwuje się u około 80% leczonych chorych w okresie 7–14 dni [101].

Radioterapię można stosować u chorych ze splenomegalią w przebiegu przewlekłej białaczki limfatycznej, chłoniaków i zespołu mielodysplastycznego, co pozwala na złagodzenie bólu u 90% i zmniejszenie śledziony u 60% chorych (dawka frakcyjna 1 Gy podawana co tydzień, dawka całkowita 3–10 Gy). Ze względu na dużą wrażliwość na napromienianie i ryzyko ostrego rozpadu guza zalecane jest nawadnianie chorych i podawanie allopurynolu w celu zapobiegania niewydolności nerek oraz cotygodniowa kontrola morfologii. Innym, w praktyce rzadkim wskazaniem do paliatywnej RT (dawka 30 Gy podana w czasie 2–3 tygodni) są przerzuty do wątroby wywołujące ból, zwłaszcza u chorych w dobrym stanie ogólnym, przy prawidłowym stężeniu bilirubiny i lokalizacji ogniska pierwotnego poza żołądkiem lub trzustką — zmniejszenie bólu obserwuje się u 80% (całkowite — u 50%), złagodzenie nudności, wymiotów, gorączki i pocenia — u 45% chorych. Radioterapia może być przydatna u chorych z obrzękiem limfatycznym, wywołanym przerzutami do węzłów chłonnych pachowych, pachwinowych lub miednicznych — zawyczaj podaje się dawkę 20–30 Gy przez 1–2 tygodni, z zachowaniem nienapromienianego pasma skóry i tkanek miękkich. Radioterapia jest skuteczna w leczeniu mięsaka Kaposiego (całkowita remisja u 70% chorych). Rzadkimi wskazaniami do paliatywnej RT są hiperkalcemia i zespoły paraneoplastyczne [24].

## Objawy niepożądane radioterapii

Objawy niepożądane RT można podzielić na dwa rodzaje: wczesne, występujące podczas le-

czenia lub zaraz po jego zakończeniu, oraz późne, które pojawiają się po kilku miesiącach od zakończenia napromieniania. Objawy wczesne są dokuczliwe i wywołują znaczny niepokój u chorych, jednak po wdrożeniu odpowiedniego leczenia ustępują i zwykle nie powodują trwałych uszkodzeń napromienianych tkanek. Niebezpieczne są późne skutki napromieniania, ponieważ z reguły są trwałe i odporne na leczenie, dotyczą zwykle komórek ulegających wolnemu podziałowi i niedzielących się. Do najbardziej wrażliwych struktur zalicza się ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza rdzeń kręgowy, płuca, nerki, soczewki oraz drobne naczynia [102]. U chorych z krótkim czasem przeżycia można je pominąć, ale przy wolnym postępie choroby należy pamiętać o możliwości ich wystąpienia [103]. Najczęstsze wczesne objawy niepożądane RT zestawiono poniżej.

Objawy ogólne — niezwiązane z obszarem napromienianym:

- złe samopoczucie;
- brak łaknienia;
- zmęczenie.

Objawy miejscowe — związane z obszarem napromienianym:

- skóra: zaczerwienienie, złuszczenie na sucho i wilgotno, świąd, pieczenie;
  - jama brzuszna i miednica: nudności, wymioty, biegunka, zaburzenia w oddawaniu moczu: częstomocz, ból, utrudnione oddawanie moczu, krwimocz;
  - głowa i szyja: suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej przełyku, utrudnione i bolesne połykanie;
  - klatka piersiowa: zapalenie błony śluzowej przełyku, ostry stan zapalny napromienianego obszaru płuca (kaszel), popromienne zapalenie płuc;
  - głowa: utrata włosów;
  - szpik kostny: mielosupresja — rzadko spotykana przy miejscowej RT, częściej przy napromienianiu połowy ciała, zastosowaniu technik wielkopolowych i podczas leczenia radioizotopami.
- W tabeli 2 przedstawiono wczesne i późne odczyny po RT, w zależności od narządu objętego polem napromieniania.

Tabela 2. Wczesne i późne powikłania radioterapii (wg [24, 102])

| Lokalizacja                      | Odczyny wczesne  | Odczyny późne <sup>1</sup>   |
|----------------------------------|--|--|
| Skóra                            | Zaczerwienienie<br>Złuszczenie   | Zanik, włóknienie<br>Teleangiektazja<br>Martwica   |
| Przewód pokarmowy                | Brak łaknienia<br>Nudności<br>Wymioty<br>Biegunka                                    | Zwężenie<br>Teleangiektazja<br>Krwawienie<br>Perforacje<br>Zaburzenia wchłaniania<br>Przewlekłe zapalenie jelita cienkiego, grubego, odbytnicy |
| Pęcherz moczowy                  | Zapalenie pęcherza sterylne  | Zmniejszenie objętości<br>Teleangiektazja<br>Zwężenie cewki moczowej lub moczowodu<br>Przetoka   |
| Jama ustna<br>Gardło             | Zapalenie błony śluzowej<br>Suchość jamy ustnej<br>Utrata smaku                      | Zanik śluzówki<br>Teleangiektazja<br>Krwawienie<br>Próchnica zębów<br>Martwica żuchwy  |
| Płuco<br>Ośrodkowy układ nerwowy | Zapalenie płuca<br>Prześciowa demielinizacja (objaw Lhermitte'a)<br>Miejscowy obrzęk | Zwłóknienie<br>Zapalenie rdzenia<br>Martwica   |
| Oko                              | Zapalenie rogówki  | Zaćma<br>Podwinięcie lub wywinięcie powieki<br>Suchość gałki ocznej  |

<sup>1</sup>U większości chorych obserwuje się nieznaczne nasilenie późnych odczynów dzięki ograniczeniu dawki podanej na okolicę struktur wrażliwych na promienie. Odczyny późne z reguły nie występują u chorych poddanych RT paliatywniej



## Podsumowanie

Radioterapia może znacząco poprawić jakość i niekiedy wydłużyć czas przeżycia chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym, do czego niezbędna jest właściwa współpraca radioterapeutów ze specjalistami medycyny paliatywnej, rodzinnej i chorób wewnętrznych. Przy prawidłowej kwalifikacji i właściwym przeprowadzeniu leczenia paliatywna RT jest skuteczna i przynosi niewiele objawów niepożądanych. Szczególnie istotna jest możliwość szybkiego rozpoczęcia napromieniania chorych wymagających pilnej RT. Zastosowanie wysokich dawek frakcyjnych i niskich dawek całkowitych pozwala na skrócenie czasu RT i uniknięcie nadmiernego obciążenia chorych napromienianiem.

## Piśmiennictwo

- Kirkbride P. The role of radiotherapy in Palliative Care. *J. Palliat. Care* 1995; 11: 19–26.
- Ashby M. The role of radiotherapy in Palliative Care. *J. Pain Symptom. Manage.* 1991; 6: 380–388.
- Milecki P., Adamiak E., Strzyżńska G. i wsp. Paliatywna radioterapia przerzutów do kręgosłupa w przebiegu raka gruczołu krokowego i pęcherza moczowego. *Współcz. Onkol.* 2002; 6: 686–690.
- Ciezk J., Macklis R.M. The palliative role of radiotherapy in the management of the cancer patient. *Semin. Oncol.* 1995; 22 (supl. 3): 82–90.
- Meder J. Radioterapia nowotworów złośliwych. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna*. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006; 138–163.
- Nowakowski W. Radioterapia. W: Toth Z. (red.). *Radioterapia i diagnostyka radioizotopowa*. PZWL, Warszawa 1984; 202–309.
- Lewington V.J. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 385–475.
- O'Donnell R.T., DeNardo S.J., Yuan A. i wsp. Radioimmunotherapy with (111)In/(90)Y-2IT-BAD-m170 for metastatic prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 1561–1568.
- Bruland Ø.S., Nilsson S., Fisher D.R., Larsen R.H. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the  $\alpha$ -emitter <sup>223</sup>Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin. Cancer Res.* 2006; 12 (supl. 20): 6250S–6257S.
- Nilsson S., Franzén L., Parker C. i wsp. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 587–594.
- Kagan A.R. Palliation of brain and spinal cord metastases. W: Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C., Schmidt-Ullrich R.K. (red.). *Principles and practice of radiation oncology*. Wyd. 4. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 2373–2384.
- Hilgier M., Jarosz J. (uwagi i uzupełnienia: Łuczak J., Lemieszek A., Leppert W.). Leczenie bólów nowotworowych — standardy i wytyczne. *Terapia* 2004; 12: 49–60.
- Leppert W., Łuczak J. Patomechanizm oraz leczenie nudności i wymiotów u chorych na nowotwory. *Ordynator Leków* 2006; 6: 30–44.
- Jassem J. Paliatywna radioterapia, chemioterapia i leczenie hormonalne. W: de Walden-Gałuszko K. (red.). *Podstawy opieki paliatywnej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 213–221.
- Krzakowski M. Hormonoterapia raka piersi. *Nowa Medycyna* 2002; 9: 12–18.
- Senkus-Konefka E., Wełnicka-Jaśkiewicz M., Jassem J. Rola hormonoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego. *Współcz. Onkol.* 2003; 7: 198–205.
- Jakimiuk A.J., Grzybowski W. Leczenie hormonalne raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.). *Ginekologia Onkologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006; 759–765.
- Markman M. Does palliative chemotherapy palliate? *J. Support Oncol.* 2003; 1: 65–67.
- Wilhelm S., Carter C., Lynch M. i wsp. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nature Reviews Drug Discovery* 2006; 5: 835–844.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. i wsp. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115–124.
- McIlmurray M. Palliative medicine and the treatment of cancer. W: Doyle D., Hanks G., Cherny N., Calman K. (red.). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press, Oxford 2004; 229–239.
- Tong D., Gillick L., Hedrickson F.R. The palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 1982; 50: 893–899.
- Loeffler J.S., Patchell R.A., Sawaya R. Treatment of metastatic cancer. W: De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (red.). *Cancer principles and practice of oncology*. Wyd. 5. J.B. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 2523–2606.
- Hoskin P.J. Radiotherapy in symptom management. W: Doyle D., Hanks G., Cherny N., Calman K. (red.). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press, Oxford 2004; 239–255.
- Senkus-Konefka E., Jassem J. Paliatywna radioterapia chorych na raka płuca. *Polska Medycyna Paliatywna* 2004; 3: 203–212.
- Makarewicz R., Czechowicz W., Terlikiewicz J. Wstępna ocena skuteczności paliatywnej brachyterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory* 1995; 45: 260–265.
- Makarewicz R., Fijuth J. Brachyterapia w leczeniu chorych na raka płuca. *Współcz. Onkol.* 2002; 6: 37–40.
- Gawkowska-Suwińska M., Fijałkowski M., Gawlik R. i wsp. Ocena skuteczności i tolerancji brachyterapii śródoskrzelowej HDR u chorych na raka płuca — doświadczenia wstępne Zakładu Brachyterapii Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie Oddziału w Gliwicach. *Współczesna Onkologia* 2004; 8: 498–504.
- Makarewicz R. Rak płuca. W: Makarewicz R. (red.). *Brachyterapia HDR*. Wydawnictwo Medyczne Via Medica, Gdańsk 2004; 73–80.
- Shepherd F.A., Pereira J.R., Ciuleanu T. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–132.
- Johnson D.H., Fehrenbacher L., Novotny W.F. i wsp. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2184–2191.
- Krzakowski M. Leczenie systemowe w zaawansowanym raku płuca. *Polska Medycyna Paliatywna* 2004; 3: 213–223.
- Schraufnagel J.E. Superior vena cava obstruction — is it a medical emergency? *Am. J. Med.* 1981; 70: 1171–1174.
- Kagan A.R. Palliation of visceral recurrences and metastases. W: Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C., Schmidt-Ullrich R.K. (red.). *Principles and practice of radiation oncology*. Wyd. 4. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 2405–2411.

35. Kowalska T. Wyniki paliatywnej teleradioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory* 1993; 43: 359–366.
36. Kozak J., Turwoń A. Zespół żyły głównej górnej. *Onkol. Pol.* 1998; 1: 153–157.
37. Skokowski J. Wybrane paliatywne zabiegi chirurgiczne i endoskopowe. W: de Walden-Gafuszek K. (red.). *Podstawy opieki paliatywnej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 222–240.
38. Leppert W., Kozikowska J., Łuczak J., Głowacka A., Malinger S. Objawy ze strony układu pokarmowego u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. *Nowa Medycyna* 2000; 97: 18–39.
39. Jassem J. Leczenie objawowe. W: Jassem J. (red.). *Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Springer PWN, Warszawa 1998; 341–355.
40. DuBois J.B., Hay M., Bordure G. Superficial microwave — induced hyperthermia in the treatment of chest wall recurrences in breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 848–853.
41. Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R. i wsp. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3079–3085.
42. Kunkler I., Jassem J. Miejscowo zaawansowany rak sutka. W: Jassem J. (red.). *Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Springer PWN, Warszawa 1998; 305–320.
43. Franceschini G., Terribile D., Magno S. i wsp. Update in the treatment of locally advanced breast cancer: a multidisciplinary approach. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2007; 11: 283–289.
44. Mathaway C.L., Rand R., Moe R. i wsp. Salvage surgery for locally advanced and locally recurrent breast cancer. *Arch. Surg.* 1994; 129: 582–587.
45. Jassem J. (red.). *Rak piersi*. W: Krzakowski M., Herman K., Jassem J., Jędrzejczak W., Kowalczyk J.R., Podolak-Dawidziak M., Reinfuss M. (red.). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, część I*. Via Medica, Gdańsk 2007; 179–222.
46. Guix B., Finestres F., Tello J.I. i wsp. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 95–102.
47. Skowronek J. Radioterapia czerniaka. W: Skowronek J., Mackiewicz A., Żygulska-Mach H. (red.). *Czerniak złośliwy. Podręcznik dla lekarzy i studentów*. Termedia, Wydawnictwo Medyczne, Poznań 1998; 82–91.
48. Jassem J. Nowotwory głowy i szyi. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna. Tom 2*. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006; 782–800.
49. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 567–578.
50. Jassem J., Kawecki A. (red.). *Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi*. W: Krzakowski M., Herman K., Jassem J., Jędrzejczak W., Kowalczyk J.R., Podolak-Dawidziak M., Reinfuss M. (red.). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, część I*. Via Medica, Gdańsk 2007; 1–32.
51. Płużańska A., Potemski P. Nowotwory głowy i szyi. W: Orzechowska-Juzwenko K. (red.). *Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych*. Volumed, Wrocław 2000; 206–208.
52. Scher H.I., Shipley W.U., Herr H.W. Cancer of the bladder. W: De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (red.). *Cancer principles and practice of oncology*. Wyd. 5. J.B. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 1300–1322.
53. Jereczek-Fossa B.A. Rola radioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego. *Współcz. Onkol.* 2004; 7: 176–182.
54. Wronczewska A., Makarewicz R., Wronczewski A. Brachyterapia raka gruczołu krokowego. *Współcz. Onkol.* 2000; 1: 33–36.
55. Oesterlerling J., Fuks Z., Lee C.T., Scher H.I. Cancer of the prostate. W: De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (red.). *Cancer principles and practice of oncology*. Wyd. 5. J.B. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 1322–1386.
56. Nawrocki S., Milecki P., Skacel T., Skoneczna I., Kwias Z. Leczenie raka pęcherza moczowego: stan obecny i perspektywy. *Współcz. Onkol.* 2002; 6: 465–472.
57. Nowacki M.P. Rak jelita grubego. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna. Tom 2*. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006; 888–911.
58. Chmielarz A., Chmielnik E., Plewicki G. i wsp. Skojzarzone leczenie raka odbytnicy — doświadczenia Centrum Onkologii — Instytutu w Gliwicach. *Współcz. Onkol.* 2003; 7: 346–353.
59. Bujko K. Radioterapia w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. *Współcz. Onkol.* 2006; 10: 141.
60. Leppert W., Łuczak J. Postępowanie paliatywne w nowotworach gruczołu piersiowego i narządu rodne. *Ginek. Prakt.* 1999; 8: 30–40.
61. Mishra S.K., Laskar S., Muckaden M.A., Mohindra P., Shrivastava S.K., Dinshaw K.A. Monthly palliative pelvic radiotherapy in advanced carcinoma of uterine cervix. *J. Cancer. Res. Ther.* 2005; 1: 208–212.
62. Kietlińska Z. Postępowanie medyczne w raku endometrium. *Gin. Prakt.* 2003; 1: 14–16.
63. Petru E., Benedicic Ch., Seewann A., Pickel H. Palliative cytostatic treatment of cervical carcinoma. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; 24: 473–474.
64. Coia L.R., Hanks G.E., Martz K. i wsp. Practice patterns of palliative care for the United States 1984–1985. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 14: 1261–1269.
65. Penn C.R.H. Single dose and fractionated palliative irradiation for osseous metastases. *Clin. Rad.* 1976; 27: 405–408.
66. Leppert W. Kliniczna ocena bólu w chorobie nowotworowej. *Twój Magazyn Medyczny* 2005; 5: 34–40.
67. Badzio A. Rola radioterapii w leczeniu przerzutów do kości. *Współcz. Onkol.* 2001; 5: 182–184.
68. Leppert W. Rola bifosfonianów w leczeniu bólu u chorych z rozsiewem do układu kostnego. *Onkol. Pol.* 2007; 10: 164–168.
69. Charliński G., Jędrzejczak W.W. Nowe dwufosfoniany w leczeniu nowotworowych zmian w kościach. *Współcz. Onkol.* 2004; 8: 86–95.
70. Gilbert H.A., Kagan A.R., Nussbaum H. i wsp. Evaluation of radiation therapy for bone metastases; pain relief and quality of life. *Am. J. Roent.* 1977; 129: 1095–1096.
71. Steenland E., Leer J., Houwelingen van H. i wsp. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Group. *Radiother. Oncol.* 1999; 52: 101–109.
72. Price P., Hoskin P., Easton D. i wsp. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother. Oncol.* 1986; 6: 247–255.
73. Uppelschoten J., Wanaters S., de Jong J. Single-dose radiotherapy (6 Gy): palliation in painful bone metastase. *Radiother. Oncol.* 1995; 36: 198–202.
74. Hoskin P., Price P., Easton D. i wsp. A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother. Oncol.* 1992; 8: 74–78.
75. Blitzer P.H. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55: 1468–1472.

76. Ratanatharathorn V., Powers W.E., Temple H.T. Palliation of bone metastases. W: Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C., Schmidt-Ullrich R.K. (red.). Principles and practice of radiation oncology. Wyd. 4. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 2385–2404.
77. Salazar O.M., Rubin P., Hendrickson F.R. i wsp. Single dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors, final RTOG report. Cancer 1986; 58: 29–36.
78. Reinfuss M., Korzeniowski S., Polak B. Napromienianie połowy ciała w Oddziale Krakowskim Centrum Onkologii. Nowotwory 1987; 37: 307–316.
79. Miszczyk L., Gaborek A., Wydmański J. Ocena skuteczności napromieniania połowy ciała jako metody leczenia przeciwbólowego u chorych z mnogimi przerzutami nowotworowymi do kości. Współcz. Onkol. 2005; 9: 218–222.
80. Liepe K., Runge R., Kotzerke J. Systemic radionuclide therapy in pain palliation. Am. J. Hosp. Palliat. Med. 2005; 22: 457–464.
81. Coronado M., Redondo A., Coya J. i wsp. Clinical role of Sm-153 EDTMP in the treatment of painful bone metastatic disease. Clin. Nucl. Med. 2006; 31: 605–610.
82. Bauman G., Charette M., Reid R., Sathya J. i Therapeutic Radiopharmaceutical Guidelines Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis — a systematic review. Radiother. Oncol. 2005; 75: 258–270.
83. Marciniak M., Chmielowski K., Deptuła C. 89Sr w terapii paliatywnej bolesnych przerzutów kostnych. Prob. Med. Nul. 1996; 10: 211–215.
84. Lass P. Radioterapia izotopowa przerzutów nowotworowych do kości. Współcz. Onkol. 2001; 5: 185–187.
85. Sartor O., Reid R.H., Bushnell D.L., Quick D.P., Ell P.J. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 Lexidronam to patients with metastatic bone pain. Cancer 2007; 109: 637–643.
86. Nilsson S., Strang P., Ginman C. i wsp. Palliation of bone pain in prostate cancer using chemotherapy and strontium-89. A randomized phase II study. J. Pain Symptom. Manager. 2005; 29: 352–357.
87. Leppert W. Specyfika leczenia przeciwbólowego w zaawansowanej chorobie nowotworowej. Przewodnik Lekarza 2007; 2: 182–191.
88. Joseph M., Tayar R. Spinal cord compression requires early detection. Eur. J. Palliat. Care 2005; 12: 141–143.
89. Husband D.J., Grant K.A., Romaniuk C.S. MRI in the diagnosis and treatment of suspected malignant spinal cord compression. Br. J. Radiol. 2001; 74: 15–23.
90. Findlay G.F.G. Adverse effects of the management of spinal cord compression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1984; 47: 761–768.
91. Prasad D., Chiff D. Malignant spinal-cord compression. Lancet Oncol. 2005; 6: 15–24.
92. Danjoux C., Chow E., Drossos A. i wsp. An innovative rapid response radiotherapy program to reduce waiting time for palliative radiotherapy. Support Care Cancer 2006; 14: 38–43.
93. Rades D., Veninga T., Stalpers L.J.A. i wsp. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 50–56.
94. Makarewicz R., Żyromska A. Zespół ucisku rdzenia kręgowego jako stan nagłego zagrożenia w onkologii. Polska Medycyna Paliatywna 2002; 1: 67–70.
95. Kirkham S.R. The palliation of cerebral tumour with high dose of dexamethasone: a review. Palliat. Med. 1988; 2: 27–33.
96. Fijuth J., Krzakowski M. Nowotwory złośliwe ośrodkowego układu nerwowego. W: Krzakowski M. (red.). Onkologia kliniczna. Tom 2. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006; 757–781.
97. Gelber R.D., Larson M., Borgelt B.B., Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favourable prognosis. Cancer 1981; 48: 1749–1753.
98. Fijuth J., Leszczyk C., Michalski W. Ocena wartości radioterapii paliatywnej przerzutów do mózgu w zależności od wybranych czynników rokowniczych. Nowotwory 1993; 43: 215–221.
99. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W. i wsp. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 2004; 363: 1665–1672.
100. Żyromska A., Makarewicz R. Przerzuty do mózgu. Polska Medycyna Paliatywna 2004; 3: 27–32.
101. Agrawal M., Khleif S.N. Neurologic Emergencies. W: Johnston P.G., Spence R.A.J. (red.). Oncologic emergencies. Oxford University Press, Oxford 2002; 27–49.
102. Mohanti B.H., Bansal M. Late sequelae of radiotherapy in adults. Support Care Cancer 2005; 13: 775–780.
103. Leppert W., Milecki P., Łuczak J., Stryczyńska G. Rola radioterapii w opiece paliatywnej. Nowa Medycyna 2000; 97: 59–63.