

Cel pracy: Analizie poddano grupę chorych na nowotwór skóry leczonych metodą brachyterapii HDR.

Materiał i metody: Od maja 1999 r. do maja 2004 r. leczono metodą brachyterapii HDR w Wielkopolskim Centrum Onkologii 179 chorych na nowotwór skóry. W grupie było 93 mężczyzn (52 proc.) i 86 kobiet (48 proc.), w wieku od 27 do 96 lat (średni wiek – 70,8 lat). Najczęściej rozpoznano raka podstawonokomórkowego (n=102, 57 proc.) i raka płaskonabłonkowego (n=52, 29 proc.). W większości przypadków rozpoznano nowotwór we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego (T₁ – n=79, 44,1 proc. chorych, T₂ – n=60, 33,5 proc. chorych). Dawka całkowita HDR wynosiła od 50 do 60 Gy w 5–6 frakcjach po 10 Gy, najczęściej zastosowano schemat 6 frakcji po 10 Gy (n=110, 61,5 proc. chorych). Uzyskane wyniki porównano z wybranymi czynnikami rokowniczymi: wiekiem, płcią, zaawansowaniem klinicznym, umiejscowieniem guza, histopatologią oraz metodą leczenia.

Wyniki: Całkowitą remisję (CR) ocenianą po 4 tyg. od zakończenia leczenia uzyskano u 152/179 chorych (84,9 proc.), częściową remisję (PR) – u 16 (8,9 proc.), brak remisji (NR) – u 9 (5 proc.), progresję stwierdzono u 1 chorego, 1 chory zmarł na udar mózgu przed zakończeniem leczenia. Wykryto istotną statystycznie zależność między stopniem remisji a zaawansowaniem klinicznym wg TNM, umiejscowieniem guza i metodą leczenia (*Principal Component Analysis*). Nie wykryto takiej zależności dla płci, wieku i rozpoznania histopatologicznego. Po 12 mies. CR stwierdzono u 146/179 chorych (81,6 proc.), progresję – u 16 chorych (8,9 proc.), zmarło 5 chorych (2,8 proc.), o 12 chorych (6,7 proc.) brak danych. Powikłania wczesne oceniono po 4 tyg. od zakończenia leczenia: u wszystkich chorych wystąpił odczyn popromienny; odpowiednio: 1. stopnia – 126 (70,4 proc.), 2. stopnia – 31 (17,3 proc.), 3. stopnia – 22 (12,3 proc.). Wśród powikłań późnych (ocenionych po więcej niż 6 mies. od zakończenia leczenia) stwierdzono najwięcej powikłań 1. stopnia (n=66/179, 36,9 proc.), 2. stopnia (n=21, 11,7 proc.) i 3. stopnia (n=6, 3,4 proc.).

Wnioski: 1. Brachyterapia HDR jest skuteczną metodą leczenia nowotworów skóry. Pozwala uzyskać wysoki odsetek wyleczeń, związany z akceptowalną liczbą powikłań oraz zmniejsza koszty leczenia. 2. W niektórych sytuacjach klinicznych (rozległe zmiany skórne na czaszce, w pobliżu oczu, na nosie) brachyterapia umożliwia znaczną redukcję dawki w otaczających zdrowych tkankach. 3. W analizowanym materiale klinicznym stwierdzono wyższy odsetek kontroli miejscowej u chorych w niższym stopniu zaawansowania, leczonych z założeniem radykalnym oraz z umiejscowieniem guza na twarzy.

Słowa kluczowe: rak skóry, brachyterapia HDR, radioterapia.

Brachyterapia HDR nowotworów skóry – doświadczenie Wielkopolskiego Centrum Onkologii

HDR brachytherapy of skin cancer – the Wielkopolski Cancer Centre's experience

Janusz Skowronek¹, Adam Chicheł¹, Tomasz Piotrowski²

¹Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

²Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

Wstęp

Radioterapia (RT), a zwłaszcza dobrze zaplanowana brachyterapia (BT), jest często postępowaniem z wyboru w przypadkach nowotworów skóry, które nie mogą być usunięte chirurgicznie bez poważnych defektów kosmetycznych i konieczności zabiegów rekonstrukcyjnych [1–3]. Dostępnych jest wiele technik napromieniania, które mogą być wykorzystywane do leczenia raków skóry. W teleradioterapii (radioterapia zewnętrznymi wiązkami promieniowania, ang. *External Beam Radiotherapy*, EBRT) stosuje się promieniowanie cząstkowe lub fotonowe, uzyskiwane z przyspieszaczy liniowych, gammatronów, cyklotronów lub betatronów. Natomiast brachyterapia (*curietherapia*, z gr. *brachy* – z bliska) wykorzystuje energię fotonów lub cząstek, pochodzącą z rozpadu izotopów promieniotwórczych umieszczonych w guzie (BT śródtkankowa) lub w jego bezpośrednim sąsiedztwie (BT kontaktowa) [1, 4]. BT jest cenioną metodą, ze względu na doskonałe wyniki i bardzo dobre efekty kosmetyczne leczenia nowotworów niekorzystnie zlokalizowanych. Brachyterapia jest metodą zalecaną w sytuacjach, gdy zmiany lokalizują się na krzywiznach anatomicznych i w pobliżu narządów krytycznych (nasada nosa, okolice oczodołu, skóra klatki piersiowej) [5]. Ponadto umożliwia terapię zmian o dużej powierzchni z minimalną szkodą dla tkanek zdrowych i wysokim prawdopodobieństwem wyleczenia bez niekorzystnych powikłań miejscowych [6].

Celem pracy jest przedstawienie wyników leczenia chorych na raka skóry metodą brachyterapii, z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki (HDR), w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu.

Materiał i metodyka

Grupa chorych

Grupa badana liczyła 179 chorych na raka skóry leczonych metodą brachyterapii HDR od maja 1999 r. do maja 2004 r. w Wielkopolskim Centrum Onkologii. W grupie było 93 mężczyzn (52 proc.) i 86 kobiet (48 proc.), w wieku od 27 do 96 lat (średni wiek – 70,8 lat). We wszystkich przypadkach badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie raka skóry, najczęściej rozpoznano raka podstawonokomórkowego (n=102, 57 proc.) i płaskonabłonkowego (n=52, 29 proc.), w 4 przypadkach stwierdzono przerzuty do skóry raka nerki (n=2), raka piersi (n=1) lub z nieznanego ogniska pierwotnego (n=1). Większość raków skóry umiejscowiona była na skórze twarzy (n=139, 77,7 proc.) i czaszki (n=13, 7,3 proc.), w 6 przypadkach leczono ogniska mnogie (więcej niż jedno ognisko). W obrębie twarzy guz był najczęściej umiejscowiony na nosie (n=44, 24,6 proc.), policzku (n=29, 16,2 proc.), uchu (n=19,

Purpose: To analyze treatment results of HDR brachytherapy (BT) in patients with skin tumors.

Material and methods: 179 patients with skin tumor were treated with HDR BT in the Wielkopolski Cancer Center between May 1999 and May 2004. There were 93 men (52 %) and 86 women (48%), age ranged from 27 to 96 years (median – 70.8 years). The most frequently diagnosed tumor was squamous cell carcinoma (n=102, 57%) and basal cell carcinoma (n=52, 29%). In most of the cases, the tumor was diagnosed in an early clinical stage (T1 – n=79, 44.1%, T2 – n=60, 33.5%). HDR BT of 50 – 60 Gy in five or six fractions counted in distances 0.5 to 2 cm from the tube axis was used. Most frequently, 6 fractions of 10 Gy were used (n=110, 61.5%). Patients were observed during a period of 12 months in terms of local remission rates depending on chosen prognostic factors (age, sex, clinical stage, location, histopathology and method of treatment).

Results: Complete remission (CR) assessed in 4 weeks after treatment was observed in 152/179 (84.9%) of patients, partial remission (PR) – in 16 (8.9%), no remission (NR) – in 9 (5%), progression in 1 case, respectively, 1 patient died. A significant correlation was observed between the remission rate and clinical stage, location and method of treatment (Principal Component Analysis). After 12 months, CR in 146/179 cases (81.6%), progression – in 16 cases (8.9%), were observed, respectively. Five of the patients (2.8%) died, 12 patients (6.7%) were lost (lack of information). Early complications were assessed in 4 weeks after treatment: they occurred in all cases: 1st grade in 126 cases (70.4%), 2nd – in 31 cases (17.3%) and 3rd grade – in 22 cases (12.3%), respectively. Late complications (assessed in 6 months after treatment) were observed: 1st grade (n = 66/179, 36.9%), 2nd grade (n = 21, 11.7%) and 3rd grade (n=6, 3.4%).

Conclusions: 1. HDR BT is a highly effective treatment method of skin tumors. Complications rate is acceptable and treatment costs are low. 2. In some tumors (great skin lesions in the skull, near the eyes or on the nose) BT allows great dose reduction in the surrounding healthy tissues. 3. Higher remission rate is observed in tumors in lower clinical stage, treated radically and localised in the face.

Key words: skin cancer, HDR brachytherapy, radiotherapy.

10,6 proc.), czole (n=15, 8,4 proc.) i skroni (n=15, 8,4 proc.). W większości przypadków rozpoznano nowotwór we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego (T1 – n=79, 44,1 proc. chorych, T2 – n=60, 33,5 proc. chorych) (ryc. 1.). W 36 przypadkach guz przed leczeniem osiągnął znaczne rozmiary. Przykłady zaawansowanych guzów pokazano na ryc. 2–4. Jedynie w 4 przypadkach stwierdzano przerzuty do węzłów chłonnych (tych chorych leczono dodatkowo metodą teleradioterapii do dawki całkowitej 50 Gy). 15 chorych (8,4 proc.) leczono w przeszłości z powodu innego nowotworu, w tym 4 z powodu raka wargi i 3 z powodu raka płuca. Dane kliniczne wszystkich chorych przedstawiono w tab. 1.

Leczenie

Zabiegi brachyterapii wykonywano ambulatoryjnie u wszystkich chorych. Obszar do napromieniania ustalano na podstawie oceny zaawansowania guza, stosując margines zdrowych tkanek wielkości 0,5 cm w przypadku guzów T1 i T2 oraz 1 cm w pozostałych przypadkach. Dawkę referencyjną liczono w odległości od 5 do 20 mm (najczęściej 10 mm) od osi przesuwu źródła. Stosowano we wszystkich przypadkach aplikatory elastyczne typu French 5 lub 6 łącznie z aplikatorem kontaktowym typu Freiburg, umożliwiającym brachyterapię kontaktową zmian powierzchniowych (ryc. 5a., b.). W brachyterapii HDR stosowano aparaturę Gammamed 12i (Isotopentechnik Dr. Sauerwein, Haan, Germany), ze źródłem irydu¹⁹² o pierwotnej nominalnej aktywności 370 GBq (10 Ci) – do 2001 r., następnie Microselectron HDR (Nucletron, Holandia), ze źródłem promieniotwórczym o takiej samej aktywności. Plan leczenia przygotowywano przy pomocy programu ABACUS (do 2001 r.), następnie programu PLATO. Dawka całkowita wynosiła od 50 do 60 Gy w 5–6 frakcjach po 10 Gy, początkowo raz w tyg., następnie 2 razy w tyg., co wynikało z przyczyn organizacyjnych. Najczęściej stosowano schemat leczenia: 6 frakcji po 10 Gy (n=110, 61,5 proc. chorych).

Metodyka

Pacjenci po zakończeniu leczenia pozostawali pod stałą opieką Centrum Onkologii. Badania kontrolne były wykonywane co miesiąc w I półroczu obserwacji, następnie co 3 mies. Remisja guza oceniana była w 1. mies. od zakończenia leczenia, następnie w 3., 6. i 12. mies. Wyniki leczenia oceniano wg skali: (1) całkowita remisja (CR) – cofnięcie się wszystkich objawów oraz brak guza, (2) częściowa remisja (PR) – zmniejszenie się objętości guza o co najmniej 50 proc., (3) brak remisji (NR) i (4) progresja – wzrost objętości guza o co najmniej 25 proc. Uzyskane wyniki porównano z wybranymi czynnikami rokowniczymi: wiekiem, płcią, zaawansowaniem klinicznym, umiejscowieniem guza (wydzielono cechy: twarz, czaszka, szyja, klatka piersiowa, brzuch, kończyna górna, dolna, odbyt, plecy), histopatologią (wydzielono cechy: *carcinoma basocellularae*, *planoepitheliale*, *male differentiatum*, *spinocellularae*, *basocellularae desmoplasticum*, *carcinoma adnexoidale*) oraz metodą leczenia (wydzielono cechy: leczenie radykalne samodzielne, skojarzone, paliatywne samodzielne, skojarzone). Powikłania popromienne wczesne i późne oceniano wg skali EORTC-RTOG (tab. 2.).

Analiza statystyczna

Do analizy zależności między uzyskanym efektem leczenia (stopniem remisji guza) a wybranymi czynnikami rokowniczymi zastosowano metodę PCA (*Principal Component Analysis*).

Wyniki

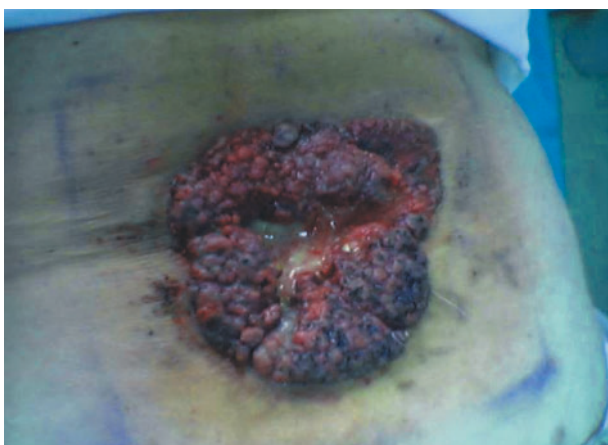
Całkowitą remisję (CR) ocenianą po 4 tyg. od zakończenia leczenia uzyskano u 152/179 chorych (84,9 proc.), częściową remisję (PR) – u 16 (8,9 proc.), brak remisji (NR) – u 9 (5 proc.), progresję stwierdzono u 1 chorego, 1 chory zmarł na udar mózgu przed zakończeniem leczenia. Wyniki zobrazowano na



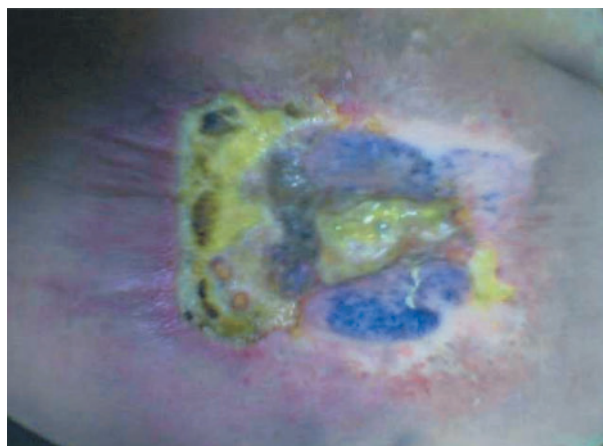
Ryc. 1. Rak podstawonokomórkowy skóry nosa, obraz przed brachyterapią
Fig. 1. Basal Cell Carcinoma localized in the nose region, before brachytherapy



Ryc. 2. Rak płaskonabłonkowy skóry dołu podkolanowego lewego, rosnący w obszarze zmian poparzeniowych przebytych kilkadziesiąt lat wcześniej, stan po przeprowadzonej brachyterapii
Fig. 2. Squamous Cell Carcinoma localized in the popliteal region, growing in the skin after scalding that occurred in childhood, 6 months after brachytherapy



Ryc. 3a. Rak skóry z przydatków skórnych w okolicy lędźwiowej, stan po teleradioterapii, przed kontynuacją leczenia metodą brachyterapii
Fig. 3a. Skin cancer (trichoides cancer) in the lumbar region, after teleradiotherapy, before brachytherapy

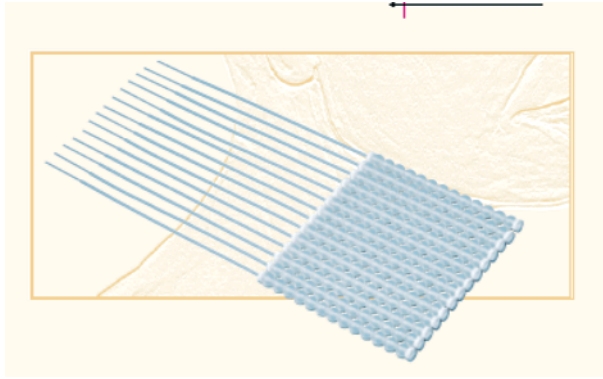


Ryc. 3b. Rak skóry z przydatków skórnych w okolicy lędźwiowej, stan po teleradioterapii i po brachyterapii, po upływie 3 mies.
Fig. 3b. Skin cancer (trichoides cancer) in the lumbar region, 3 months after teleradiotherapy and brachytherapy

ryc. 6. Wykryto istotną statystycznie zależność między stopniem remisji a zaawansowaniem klinicznym wg TNM, umiejscowieniem guza i metodą leczenia (ryc. 7). Nie wykryto takiej zależności dla płci, wieku i rozpoznania histopatologicznego. Szczegółowe dane przedstawiono w tab. 3. Po 12 mies. CR stwierdzono u 146/179 chorych (81,6 proc.), progresję – u 16 chorych (8,9 proc.), zmarło 5 chorych (2,8 proc.), o 12 chorych (6,7 proc.) brak danych. Powikłania wczesne oceniono po 4 tyg. od zakończenia leczenia: u wszystkich chorych wystąpił odczyn popromienny; odpowiednio: 1. stopnia – 126 (70,4 proc.), 2. stopnia – 31 (17,3 proc.), 3. stopnia – 22 (12,3 proc.). Wśród powikłań późnych (ocenionych po więcej niż 6 mies. od zakończenia leczenia) stwierdzono najwięcej powikłań 1. stopnia (n=66/179, 36,9 proc.), 2. stopnia (n=21, 11,7 proc.) i 3. stopnia (n=6, 3,4 proc.).

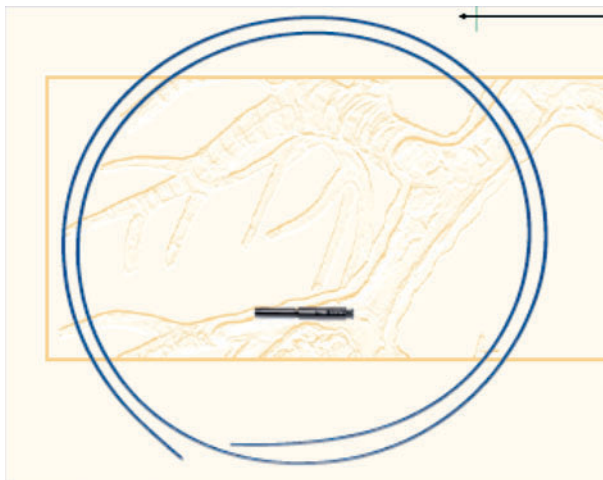


Ryc. 4. Rozległy rak płaskonabłonkowy skóry głowy, chory leczony paliatywnie metodą brachyterapii, okres obserwacji do zgonu wyniósł 7 mies.
Fig. 4. Advanced Squamous Cell Carcinoma of the skull, palliative brachytherapy, survival time from beginning of BT – 7 months



Ryc. 5a. Aplikator do brachyterapii kontaktowej typu Freiburg ([®]Nucletron), stosowany zarówno do leczenia raków skóry, jak i leczenia nowotworów wewnątrz jamy brzusznej

Fig. 5a. Surface brachytherapy applicator type Freiburg ([®]Nucletron), used for treatment of skin cancer and, also, for treatment of abdominal cavity tumors



Ryc. 5b. Aplikator do brachyterapii kontaktowej typu French ([®]Nucletron), stosowany zarówno do leczenia raków skóry, jak i brachyterapii endoluminalnej raka płuca, widoczny aplikator oraz łącznik łączący aplikator z aparatem microselectron HDR

Fig. 5b. Surface brachytherapy applicator type French ([®]Nucletron), used for treatment of skin cancer and, also, for endoluminal treatment of lung cancer. The applicator and connection device to microselectron HDR are shown.

Dyskusja

Przed rozpoczęciem leczenia raka skóry metodą radioterapii należy rozważyć wiele parametrów klinicznych, takich jak dawka całkowita promieniowania, frakcjonowanie dawki, jej rozkład, rozmiar naświetlanego pola, typ wiązki i całkowity czas leczenia, ponieważ mają one zasadniczy wpływ na rezultaty końcowe terapii [7]. Teleradioterapia ma kilka cech niekorzystnych, do których zalicza się spadek dawki na powierzchni skóry wymagający stosowania bolusów, większą absorpcję dawki przez kości i spadek dawki na obwodzie

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna chorych
Table 1. Clinical data of patients

Cecha kliniczna	Częstość występowania
1. Ogółem:	179
mężczyźni	93
kobiety	86
2. Wiek:	średnio: 70,75 lat
mężczyźni	średnio: 70,9 lat
kobiety	średnio: 70,6 lat
3. Zaawansowanie kliniczne:	
T1N0	79
T2N0	57
T3N0	12
T4N0	23
T2N1	3
T3N1	1
M1	4
4. Umiejscowienie:	
twarz	139
czaszka	13
szyja, kark	3
tułów: klatka piersiowa	2
brzuch	1
plecy	4
odbyt	2
kończyna górna	7
kończyna dolna	8
5. Rozpoznanie histologiczne:	
carcinoma basocellularae	102
carcinoma planoepitheliale	52
carcinoma adnexoidale	4
carcinoma male differentiatum	1
carcinoma metastaticum	4
cellulae atypicum	1
inne	15
6. Leczenie:	
ogniska pierwotnego	120
wznowy po leczeniu chirurgicznym	38
wznowy po elektrokoagulacji	4
wznowy po teleradioterapii	13
przerzutu	4
7. Charakter leczenia:	
radykalne samodzielne	112
radykalne skojarzone	51
paliatywne samodzielne	11
paliatywne skojarzone	5

pola w przypadku nachylonych powierzchni [8]. Różnice w rozkładzie dawki po zastosowaniu elektronów 6 MeV i brachyterapii HDR przedstawiono w tab. 4. Rozkład dawki jest korzystniejszy dla HDR ze względu na lepszą ochronę tkanek podskórnych (kości, więzadeł, stawów, gruczołu łzowego, itp.), leżących blisko leczonego guza. Ciągłe postępy technologiczne ostatnich lat w dziedzinie **brachyterapii** umożliwiły wykorzystanie oprzyrządowania dobrze przygotowanego do aplikacji źródeł radioaktywnych (zazwyczaj irydu¹⁹²) metodą *after-loadingu* (automatycznego ładowania źródeł) [9, 10]. Za ich

Tabela 2. Skala wczesnych i późnych powikłań popromiennych (EORTC-RTOG)

Table 2. Acute and late complications, EORTC-RTOG score

Powikłania wczesne	Powikłania późne
0 – bez zmian	0 – bez zmian
1 – rumień nieznaczny lub matowy, depilacja, złuszczenie naskórka na sucho	1 – niewielki zanik, zaburzenia pigmentacji, częściowa depilacja
2 – rumień, niewielkie złuszczenie naskórka na wilgotno, umiarkowany obrzęk	2 – zanik wysepkowy, umiarkowane teleangiektazje, całkowita depilacja
3 – zlewne złuszczenie naskórka na wilgotno, znaczny obrzęk	3 – zanik znacznego stopnia, rozległe teleangiektazje
4 – owrzodzenia, krwawienia, martwica	4 – owrzodzenia, martwica

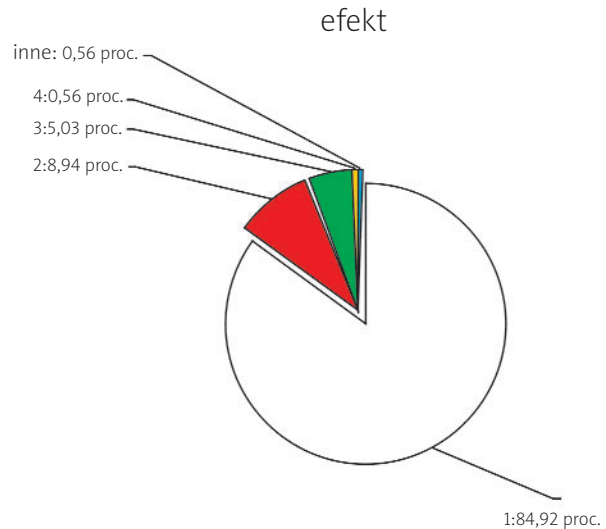
pomocą i pod kontrolą komputerowego systemu planowania leczenia, pojedyncze źródło izotopu wprowadzane jest do wszystkich wcześniej założonych prowadnic i umiejscawiane na podstawie zaplanowanego obszaru do leczenia. źródło przesuwane wzdłuż osi prowadnicy na zadaną odległość, która w przybliżeniu odpowiada rozmiarom guza [4]. Ogólne zasady planowania leczenia obejmują: zawarcie obszaru guza w zasięgu aplikatora, stabilizację aplikatorów (śródkanikowych lub kontaktowych), dawkę leczącą obejmującą guz z odpowiednim marginesem [11]. Podstawą zasad kwalifikacji do BT jest klasyfikacja kliniczna TNM. Z tego względu w postępowaniu przygotowawczym należy ocenić zaawansowanie miejscowe nowotworu, dokonać dokładnych jego pomiarów, udokumentować fotograficznie, a przy podejrzeniach głębokiego naciekania gałki ocznej, struktur ucha lub innych, rozważyć obrazowanie tomografią komputerową [1].

Obecnie najczęściej w brachyterapii stosowana jest **metoda HDR** (*High Dose Rate*, z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki) wykorzystująca izotop promieniotwórczy irydu¹⁹² o pierwotnej aktywności 370 GBq (10 Ci) i mocy dawki >12 Gy/godz.; oraz **metoda PDR** (*Pulsed Dose Rate*, BT pulsacyjna), w której stosuje się ten sam izotop, lecz o mniejszej aktywności rzędu 15–37 GBq (0,5–1 Ci).

Główne **wskazania** do BT obejmują: 1) leczenie samodzielne radykalne zmian sklasyfikowanych jako T₁₋₂N₀ tam, gdzie chirurgia jest przeciwwskazana, 2) leczenie uzupełniające po nieradykalnym zabiegu, 3) boost guzów T₂₋₃ lub T_xN₁ po teleradioterapii.

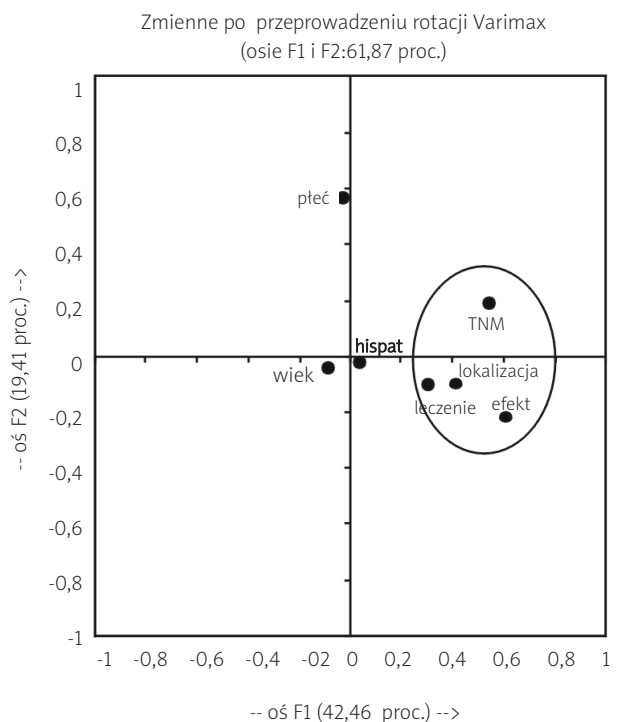
Przeciwwskazania to: 1) czerniak złośliwy jako nowotwór promieniooporny, 2) raki skóry naciekające chrząstki i kości, 3) raki powieki górnej, 4) raki małżowiny usznej naciekające przewód słuchowy zewnętrzny [12].

Pośród kilku technik brachyterapii kontaktowej znajdują zastosowanie: **maty** (złożone z klasycznych cewników i taśmy samoprzylepnej), przydatne w leczeniu dużych i płaskich powierzchni; **kształtki i formy umożliwiający** naświetlanie okolic o nieregularnych kształtach (np. małżowiny usznej); **aplikatory powierzchniowe** dostosowywane indywidualnie do poszczególnego pacjenta lub komercyjne (aplikatory Brocka, Leipzig, Freiburg, HAM). Typowy aplikator zawiera 2–8 równoległe rozmieszczonych cewników (w czasie napromieniania wypełnianych kolejno źródłem promienio-



Ryc. 6. Ocena remisji miejscowej po 4 tyg. od zakończenia leczenia, 1 – CR, 2 – PR, 3 – NR, 4 – progresja, inne – u 1 chorego wystąpił udar mózgu i zgon

Fig. 6. Assessment of remission in 4 weeks after brachytherapy, 1 – CR (complete remission), 2 – PR (partial remission), 3 – NR (no remission), 4 – progression, inne (others)



Ryc. 7. Analiza wieloczynnikowa (metoda PCA) zależności między wybranymi czynnikami klinicznymi a uzyskanym efektem leczenia po 4 tyg.

Fig. 7. Factor analysis (PCA method) of the correlation between chosen prognostic factors and remission after 4 weeks of the end of BT

Tabela 3. Analiza zależności wybranych czynników rokowniczych oraz efektu leczenia ocenianego po 4 mies.
Table 3. Correlations between treatment results (remission) after 4 weeks and chosen prognostic factors

		Zależności między cechami					
	Efekt	Płeć	Wiek	TNM	Lok	Hispat.	Lecz
efekt	1	-0,136	-0,146	0,286	0,285	0,010	0,224
płeć	-0,136	1	-0,035	0,091	-0,072	-0,040	-0,087
wiek	-0,146	-0,035	1	-0,061	-0,082	-0,044	-0,164
TNM	0,286	0,091	-0,061	1	0,215	0,053	0,180
lokalizacja	0,285	-0,072	-0,082	0,215	1	0,209	0,211
hispat.	0,010	-0,040	-0,044	0,053	0,209	1	0,112
leczenie	0,224	-0,087	-0,164	0,180	0,211	0,112	1

bold – istotna zależność, przy poziomie istotności alpha=0,050

Tabela 4. Porównanie rozkładu dawki elektronów 6 MeV (z 0,5-cm bolusem) oraz brachyterapii HDR (z użyciem aplikatora Freiburg, grubości 0,5 cm między aplikatorem a powierzchnią skóry)

Table 4. Dose distribution of 6 MeV electrons (with 0.5 cm bolus) and HDR brachytherapy (Freiburg applicator, distance between applicator and skin surface – 5 mm)

Głębokość (cm)	Elektrony 6 MeV, proc. dawki	Brachyterapia HDR (normalizacja do głębokości 0,2 cm), proc. dawki
0,0	88	105–110
0,5	98	85
1,0	98	65
1,5	78	55
2,0	36	30

twórczym) z zachowaną między nimi równą odległością wynoszącą 5–10 mm. Aplikatory zaprojektowane są dla płaskich powierzchni i nie wymagają znieczulenia podczas aplikacji. Podobnie jest z aplikatorami płucnymi Fritza lub French, które także mogą służyć do terapii zmian zlokalizowanych na powierzchni skóry. W momencie, gdy aplikator jest gotowy, umieszcza się w jego cewnikach markery źródła radioaktywnego i wykonuje projekcje RTG w układzie AP oraz bocznym, aparacie IBU lub KT, a uzyskane dane przesyła do systemu planowania. Na tym etapie obszar napromieniowany (*Planning Target Volume*, PTV) składa się z pola zajętego przez zmianę nowotworową oraz 0,5- lub 1-centymetrowego marginesu (*Gross Tumor Volume*, GTV) w zależności od średnicy zmiany (odpowiednio < lub > niż 2 cm).

Według zaleceń Amerykańskiego Stowarzyszenia Brachyterapii nowotwory o nacieku nieprzekraczającym 0,5 cm można leczyć za pomocą brachyterapii kontaktowej jako metody samodzielnej. Sugerowane dawkowanie do aplikacji kontaktowych to 48–51 Gy/16–17 frakcji/0,5 cm od powierzchni aplikatora zadawanych raz dziennie [3, 12]. Z kolei guzy nowotworowe, zlokalizowane na zagiętych powierzchniach (fałd nosowo-policzkowy, palce, małżowina

uszna) o średnicy do 5–6 cm i grubości nacieku 0,5–2,0 cm powinny być leczone metodą brachyterapii śródtkankowej. Wyłączyć tu należy przypadki współistniejących przetok, przerzutów węzłowych i nacieków kości.

Większość nowotworów może być leczona za pomocą pojedynczego plastikowego aplikatora, implantowanego w obręb guza (raka nosa, przedsionka nosa, powieki i małżowiny usznej w stadium T₁₋₂), dla którego przepisuje się dawkę 65 Gy (45–70 Gy) na izodozę referencyjną 85 proc., obliczaną wg systemu paryskiego. Takie postępowanie przynosi korzyści w postaci kontroli miejscowej w granicach 95–98 proc. z doskonałym efektem kosmetycznym i funkcjonalnym.

W metodzie śródtkankowej wykorzystuje się również specjalnie frazowane igły podskórne Bevela długości 2–10 cm, przewody jedwabne oraz nylonowe rurki dostosowane do aplikowania źródeł metodą afterloadingu. Wszystkie aplikatory zakłada się w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym (jeśli jest konieczne). Podobnie jest w przypadku stosowania prowadnic metalowych, używanych do śródtkankowej implantacji radioaktywnych drutów irydowych o grubości 0,5 cm. Liczba prowadnic lub igieł zależy od średnicy zmiany i dla większości raków skóry, które naciekają tkankę zdrową na głębokość mniejszą niż 1 cm przepisuje się jednopłaszczyznowe aplikacje HDR. Standardowe dawki kształtują się w granicach: dla guzów T₁₋₂ 48 Gy/16 frakcji/2 razy dziennie i dla guzów T₃₋₄ 51 Gy/17 frakcji/2 razy dziennie [3].

Wiele opublikowanych wyników badań potwierdza wysokie odsetki wyleczeń raka skóry metodą brachyterapii. Wybrane wyniki przedstawiono w tab. 5. W stopniu zaawansowania T₁₋₂ (dawka całkowita 60–65 Gy) 5-letnią kontrolę miejscową uzyskuje się w ponad 95 proc. [6, 13–16, 21]. W przypadku leczenia wznów po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym odsetki niepowodzeń są nieco wyższe i sięgają od 6 do 13 proc. [6, 14, 18]. Badania Guixa i wsp., przeprowadzone w grupie 136 chorych na pierwotne i nawrotowe nowotwory skóry z wykorzystaniem indywidualnych aplikatorów kontaktowych HDR wykazały, że prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego wynosi odpowiednio 99 i 87 proc. [6]. Odsetek wczesnych i późnych powikłań był niewielki. Tylko u 2 proc. chorych w grupie pacjentów z nawrotowym ra-

Tabela 5. Wyniki brachyterapii raka skóry [1]
Table 5. Results of skin cancer brachytherapy [1]

Autor	Umiejscowienie guza	N	Leczenie	Czas obserwacji	Kontrola miejscowa
Guix [6]	twarz	136	HDR	5 lat	99 proc. guz pierwotny 87 proc. wznowa
Crook [13]	nos	468	iryd ¹⁹²	5 lat	97,5 proc.
Debois [14]	nos	370	cez ¹³⁷	2 lata	97 proc. guz pierwotny 94 proc. wznowa
Gambaro [15]	powieka	50	iryd ¹⁹²	6,5 roku	96 proc.
Maes [16]	twarz	173	iryd ¹⁹²	3,5 roku	95 proc.
Ashby [17]	różna	642	rad		96,8 proc.
Daly [18]	powieka	165	iryd ¹⁹²	5 lat	97 proc. guz pierwotny, 94 proc. wznowa
Svoboda [19]	różne	76	iryd ¹⁹²	9,6 mies.	96,2 proc.
Mazon [20]	ucho	70	iryd ¹⁹²	5 lat	99 proc.
Baris [21]	nos	22	iryd ¹⁹²	2 lata	96,4 proc.

Tabela 6. Efekt kosmetyczny i powikłania po brachyterapii raka skóry [1]
Table 6. Cosmetic results and complications after brachytherapy of skin cancer [1]

Autor	Umiejscowienie guza	N	Leczenie	Dobry efekt kosmetyczny	Powikłania
Guix [6]	twarz	136	HDR		0 proc.
Maes [16]	twarz	173	iryd ¹⁹²	89 proc.	3,6 proc.
Debois [14]	nos	370	cez ¹³⁷		0 proc.
Crook [13]	nos	468	iryd ¹⁹²	94 proc.	2 proc.
Daly [18]	powieka	165	iryd ¹⁹²		13 proc. – ognisko pierwotne 31 proc. – wznowa
Gambaro [15]	powieka	50	iryd ¹⁹²	92 proc.	4 proc. – zaćma 20 proc. – przewlekłe zapalenie śluzówek 25 proc. – zwężenie przewodu łzowego
Mazon [20]	ucho	70	iryd ¹⁹²	<4 cm: 78 proc. >4 cm: 11 proc.	13 proc. – przemijające owrzodzenia 4 proc. – martwica
Baris [21]	przedsionek nosa	22	iryd ¹⁹²		0 proc.

kiem skóry o średnicy powyżej 4 cm uzyskano niezadowalający efekt kosmetyczny. Jednocześnie w badaniach dozymetrycznych wykazano, że różnice między minimalną a maksymalną dawką promieniowania na głębokości 5 mm, nawet w wypadku występowania dużych krzywizn anatomicznych nie przekraczają 3 proc. Tak wysoka jednorodność dawki w takich przypadkach nie jest możliwa do uzyskania po zastosowaniu napromieniania niskoenergetycznymi fotonami lub elektronami.

Daly i wsp. [18] opublikowali wyniki leczenia 165 chorych na raka skóry powiek. Kontrola miejscowa wyniosła 96 proc. (6/165 wznów). Ostry odczyn popromienny stwierdzono

u 49/165 chorych (30 proc.) w ciągu 8 tyg. po leczeniu, utrzymujący się w 3 proc. przypadków ponad 4 mies. W większości przypadków uznano efekt kosmetyczny oraz zachowanie czynności powiek jako dobre lub bardzo dobre. Poważne późne powikłania wystąpiły u 30 chorych (18 proc.), w niektórych przypadkach wymagające interwencji chirurga.

Efekt kosmetyczny w przeważającej większości przypadków (od 78 do 92 proc.) określa się jako dobry lub bardzo dobry (tab. 6.). Powikłania stwierdza się od 0 do 13 proc. przypadków (tab. 6.), a ich częstość jest uzależniona od umiejscowienia guza. Szczególnie wysokie ryzyko powikłań występuje w przypadku umiejscowienia na powiekach (za-

ćma, przewlekłe zapalenie śluzówek, zwężenie przewodu łzowego). Dla małych guzów (T_{1-2}) należy pamiętać o nieprzekraczaniu dawki całkowitej 60 Gy, wyższe dawki istotnie wpływają na wzrost powikłań [1].

W analizowanej grupie chorych uzyskano wysoki odsetek całkowitej remisji guza we wszystkich grupach zaawansowania klinicznego. Leczenie metodą kontaktową jest proste, łatwo dostępne i jednocześnie związane z niewielką liczbą istotnych powikłań w większości przypadków leczonych chorych. Nieco gorsze wyniki leczenia uzyskano w grupie zaawansowanych guzów o znacznych rozmiarach, leczonych paliatywnie i umiejscowionych w innym miejscu niż twarz. Jednak i w tej grupie w części przypadków uzyskano całkowitą remisję guza. We wszystkich przypadkach brachyterapia wykonana była ambulatoryjnie, co obniżyło koszty leczenia.

Wnioski

1. Brachyterapia HDR jest skuteczną metodą leczenia nowotworów skóry. Pozwala uzyskać wysoki odsetek wyleczeń, związany z akceptowalną liczbą powikłań oraz mniejsza koszty leczenia.
2. W niektórych sytuacjach klinicznych (rozległe zmiany skórne na czaszce, w pobliżu oczu, na nosie) brachyterapia umożliwia znaczną redukcję dawki w otaczających zdrowych tkankach.
3. W analizowanym materiale klinicznym stwierdzono wyższy odsetek kontroli miejscowej u chorych w niższym stopniu zaawansowania, leczonych z założeniem radykalnym oraz z umiejscowieniem guza na twarzy.

Piśmiennictwo

1. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, Van Limbergen E. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Brussels 2002; Chapter 1, 28: 3-21 i 573-84.
2. Perez CA, Brady LW. Principles & Practice of Radiation Oncology. Third Edition 1997; Chapter 27: 723-44.
3. Makarewicz R. Brachyterapia HDR. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2004.
4. Skowronek J, Wierzbicka M. Brachytherapy in the treatment of head and neck cancer. *Post chir głowy i szyi* 2004; 1: 3-14.
5. Kordek i wsp. *Onkologia: Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Warszawa 2003; 217-21.
6. Guix B, Finestres F, Tello JJ, Palma C, Martinez A, Guix JR, Guix R. 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.
7. Malicki J, Łobodziec W, Ślósarek K. Dose-rate distribution under partially shielded beams. *Strahlenther Onkol* 1990; 166: 733-7.
8. Leibel SA, Philips TL (eds). *Textbook of Radiation Oncology*. Saunders, Philadelphia 2004; p316.
9. Van der Laarse R. Optimization of high dose rate brachytherapy. *Activity: The Selectron User's Newsletter* 1989; 2: 14-5.
10. Flynn A. Quality assurance checks on a microSelectron-HDR. *Selectron Brachytherapy J* 1990; 4: 112-5.
11. Skowronek J, Piotrowski T, Zwierzchowski G. PDR brachytherapy – describing of a method and a review of clinical applications. *Rep Pract Oncol Radioth* 2001; 4: 197-202.
12. Nag S, Caro ER, Demanes JD, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high dose rate brachytherapy for head and neck carcinoma. *Int J Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1190-8.
13. Crook JM, Mazon JJ, Marinello G, Raynol M, Huart I, Leung S, LeBourgeois M, Pierquin B. Interstitial Iridium 192 for cutaneous

carcinoma of the external nose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 243-8.

14. Debois JM. Cesium-137 brachytherapy for epithelioma of the skin of the nose: experience with 370 patients. *JBR-BTR* 1994; 77: 1-4.
15. Gambaro G, Negri E i wsp. Interstitial brachytherapy with iridium-192 for carcinomas of the eyelid and inner canthus. *Radiother Oncol* 2001; 60 (suppl. 1): 16.
16. Maes A, Van Limbergen E. LDR – Brachytherapy (BT) for non-melanoma skin cancer of the face: Local control rate, functional and cosmetic outcome in 173 patients. *Radiother Oncol* 2001; 60 (suppl. 1): 16.
17. Ashby MA, Pacella JA, de Groot R, Ainslie J. Use of a radon mould technique for skin cancer: results from the Peter MacCallum Cancer Institute (1975-1984). *Br J Radiol* 1989; 62: 608-12.
18. Daly NJ, de Lafontan B, Combes PF. Results of the treatment of 165 lid carcinomas by iridium wire implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 455-9.
19. Svoboda VH, Kovarik J, Morris F. High dose-rate microselectron molds in the treatment of skin tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 967-972.
20. Mazon JJ, Ghalie R, Zeller J, et al. Radiation therapy for carcinoma of the pinna using iridium 192 wires: a series of 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1757-63.
21. Baris G, Visser AG, van Andel JG. The treatment of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule with interstitial iridium implantation. *Radiother Oncol* 1985; 4: 121-5.

Adres do korespondencji

dr med. Janusz Skowronek
Zakład Brachyterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
tel. +48 61 885 08 18,
faks +48 61 885 08 34
e-mail: janusko@priv6.onet.pl