

Janusz SKOWRONEK<sup>1</sup>  
Witold MŁYNARCZYK<sup>1,2</sup>  
Tomasz PIORUNEK<sup>2</sup>

## Brachyterapia raka płuca i tchawicy – wskazania, metody, wyniki leczenia

Brachytherapy in the treatment of lung and tracheal cancer: current indications, methods, results

<sup>1</sup>Pracownia Brachyterapii Ogólnej,  
I Oddział Radioterapii Ogólnej  
Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań  
Kierownik: Dr n. med. Janusz Skowronek

<sup>2</sup>Klinika Ftyzjopneumonologii  
Akademia Medyczna, Poznań  
Kierownik:  
Dr hab. med. Halina Batura-Gabryel

**Dodatkowe słowa kluczowe:**  
brachyterapia HDR  
implanty stałe  
rak płuca  
rak tchawicy  
wskazania do leczenia

**Additional key words:**  
HDR brachytherapy  
permanent implants  
lung cancer  
tracheal cancer  
treatment indications

Brak poprawy wyników leczenia raka płuca skłania do poszukiwania nowych sposobów leczenia. Umieszczenie wewnątrzskrzelowe nowotworu powoduje występowanie licznych dolegliwości, takich jak duszność, kaszel, krwiotłucie, przewlekłe stany zapalne, niedodma. Usunięcie przeszkody wewnątrzskrzelowej powoduje często szybką kliniczną poprawę stanu zdrowia chorego, co ma znaczenie dla poprawy jakości życia. W ostatnich latach brachyterapia HDR (High Dose Rate, z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki) stała się jedną z najbardziej skutecznych metod leczenia duszności i innych powikłań na tle raka płuca powodującego niedrożność oskrzeli. Inną obiecującą metodą leczenia raka płuca może być brachyterapia śródtkankowa z zastosowaniem implantów stałych. W pracy opartej na dostępnych publikacjach przedstawiono zasady ogólne brachyterapii, wskazania do leczenia oraz wyniki leczenia raka płuca i tchawicy. Kolejno omówiono wskazania do zastosowania brachyterapii radykalnej, paliatywnej, radykalnej śródtkankowej. Przedstawiono wybrane wyniki samodzielnej brachyterapii raka płuca oraz skojarzonej z teleterapią z podziałem na leczenie radykalne i paliatywne. Omówiono najczęściej występujące powikłania po brachyterapii.

### Wstęp

Brachyterapia raka płuca polega na stosowaniu śródtkankowej (rzadko) lub śródskrzelowej (częściej) aplikacji izotopów promieniotwórczych. Prawidłowe rozmieszczenie źródeł (lub źródeł) promieniotwórczego umożliwia podanie wysokiej dawki promieniowania w obrębie tkanek nowotworu przy równoczesnym szybkim jej spadku poza leczonym obszarem. Umieszczenie wewnątrzskrzelowe nowotworu powoduje występowanie licznych dolegliwości, takich jak duszność, kaszel, krwiotłucie oraz wpływa na rozwój przewlekłych stanów zapalnych i niedodmy w obrębie płuca. Usunięcie przeszkody wewnątrzskrzelowej umożliwia szybką kliniczną poprawę stanu zdrowia chorego, poprawia jakość życia i czasami wydłuża czas przeżycia chorego. Czasami umożliwia również zastosowanie in-

Lack of improvement in treatment results of lung cancer leads to searching for new methods. One of the most distressing symptoms for lung cancer patients is airway obstruction due to the tumor, commonly resulting in dyspnea, postobstructive pneumonia, cough, or hemoptysis. Removal of endobronchial obstruction leads to quick improvement of clinical status and Quality of Life. Brachytherapy HDR of tracheal and lung cancer is a well-established method for the local treatment of patients with inoperable tumors of the tracheobronchial system. It seems that another promising treatment method of lung cancer is interstitial brachytherapy using permanent implants. The paper presents principles of brachytherapy, indications for this treatment and treatment results of tracheal and lung cancer. Indications for radical, palliative and interstitial treatment are discussed, respectively. Selected results of brachytherapy as an independent treatment and that combined with teletherapy, radical and, palliative are presented separately. Most commonly recognized complications include fatal pulmonary hemorrhage and fistula formation are discussed.

nych metod leczenia, niekiedy w celu wyleczenia chorego. Brachyterapia HDR (*High Dose Rate*, z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki) jest jedną z najbardziej skutecznych metod leczenia duszności i innych powikłań z powodu guza płuca obturującego oskrzela [3,10,12,17,70,74,76]. W niektórych przypadkach jest to leczenie z wyboru. Dotyczy to zwłaszcza chorych w złym stanie sprawności i w zaawansowanym stadium klinicznym. Leczenie to ma prawie zawsze charakter paliatywny [23,26,55,63,19]. Leczenie radykalne jest stosowane rzadko, najczęściej jako element leczenia skojarzonego z teleradioterapią w rakach płuca nie zakwalifikowanych z różnych przyczyn do leczenia chirurgicznego [2,14,16,30,50,58]. W pracy omówiono stosowane metody brachyterapii raka płuca i tchawicy, dokonano przeglądu aktualnych wskazań do

Adres do korespondencji:  
Dr n. med. Janusz Skowronek  
Pracownia Brachyterapii Ogólnej  
Wielkopolskie Centrum Onkologii  
Ul. Garbary 15 61-866 Poznań  
Tel. +48618540654, 0602618538  
Fax +48618521948  
e-mail: janusko@priv6.onet.pl

brachyterapii, omówiono proponowane schematy leczenia, analizie poddano opublikowane wyniki leczenia oraz najczęściej opisywane powikłania.

### Brachyterapia HDR

Brachyterapia (*brachy*, z greckiego – z bliska) jest jedną z metod radioterapii nowotworów. Wykorzystuje się w niej energię fotonów lub cząstek pochodzącą z rozpadu izotopów promieniotwórczych umieszczanych w guzie lub w jego bezpośrednim sąsiedztwie.

Brachyterapia w leczeniu nowotworów płuc polega na śródtkankowej lub śródoskrzelowej aplikacji izotopów promieniotwórczych w trakcie torakotomii lub badania endoskopowego. W metodzie HDR stosuje się izotop promieniotwórczy Irydu 192 o pierwotnej aktywności nominalnej 370 GBq (10 Ci) i mocy przekraczającej 12 Gy/h. W metodzie tej do wszystkich założonych aplikatorów wprowadzany jest pojedynczy izotop, który umiejscawiany jest na podstawie zaplanowanego wcześniej obszaru do leczenia oraz pod kontrolą komputerowego systemu planowania leczenia. Izotop przesuwa się wzdłuż osi aplikatora na zaplanowaną odległość. Odległość ta w przybliżeniu odpowiada rozmiarom guza. Zasady ogólne przy planowaniu leczenia obejmują objęcie zasięgiem aplikatora obszaru guza, stabilizację aplikatorów, rekonstrukcję 3D (trójwymiarową) lub 2D (dwuwymiarową) ułożenia aplikatorów oraz wyznaczenie dawki leczącej obejmującej guz z marginesem 1 do 2 cm. Zalety i wady tej metody brachyterapii przedstawiono w tabeli I.

Brachyterapia HDR jest metodą stosowaną z wyboru w leczeniu raka płuca ze względu na krótki czas leczenia i możliwość podania wysokiej dawki na obszar guza z jednoczesnym oszczędzeniem sąsiadujących tkanek zdrowych. Metoda ta pozwala na szybkie uzyskanie poprawy komfortu leczenia oraz obniżenie jego kosztów. Stosowane są różne metody frakcjonowania dawki oraz wielkości dawki frakcyjnej. Często, zwłaszcza u chorych w złym stanie sprawności podaje się pojedynczą wysoką dawkę 10 Gy lub 15 Gy [33,41,42,64,70]. Stosowanie metody HDR wymaga odpowiedniego zaplecza diagnostycznego ośrodka leczącego, wskazane jest wykorzystanie w planowaniu leczenia tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, konieczne – komputerowego systemu planowania leczenia. Ma to szczególne znaczenie w przypadku leczenia radykalnego.

### Stosowane techniki brachyterapii

#### Brachyterapia wewnątrzoskrzelowa

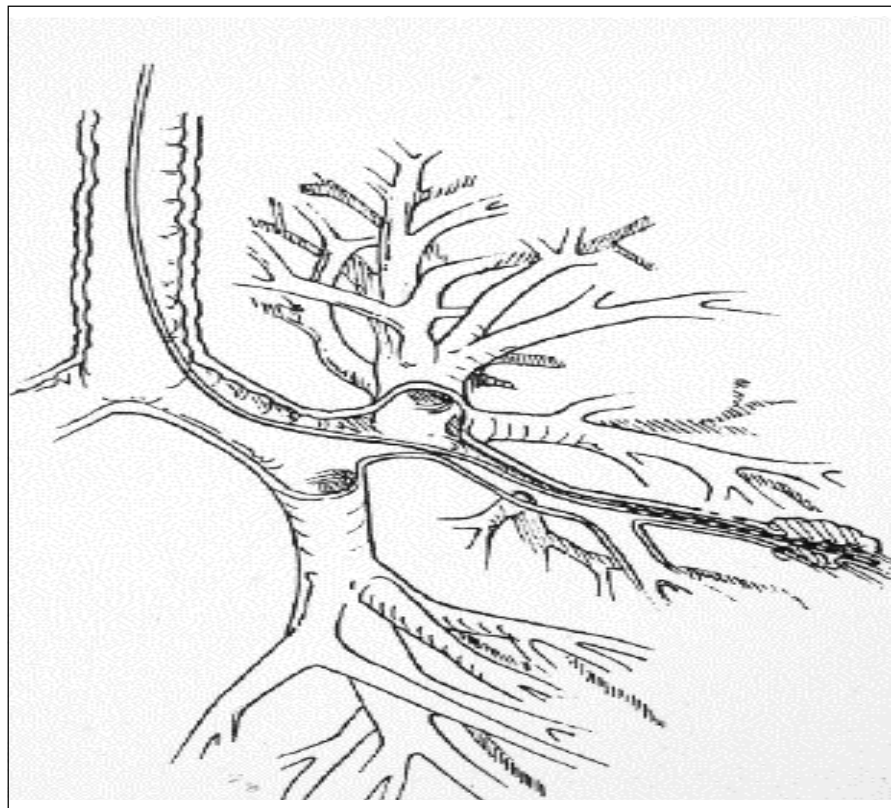
Zabiegi brachyterapii wewnątrzoskrzelowej wykonywane są w znieczuleniu miejscowym przy wykorzystaniu bronchofiberoskopu. Premedykacja polega na podaniu środków anksjolitycznych (np. midazolamu 2,5 mg podskórnie), blokera układu parasympatykologicznego (najczęściej atropiny 1 mg podskórnie) oraz środka przeciwkaszlowo (najczęściej kodeiny w kropkach). W trakcie bronchofiberoskopii umieszcza się w oskrzeli zajętej przez guz 1 lub 2 aplikatory do brachyterapii, następnie broncho-

Tabela I

#### Zalety i wady brachyterapii HDR.

Positive and negative aspects of HDR brachytherapy.

Brachyterapia HDR	
Zalety:	Wady:
1. wysoki odsetek nieszkodliwionych komórek (logarytmiczna zależność od mocy dawki)	1. ograniczona możliwość korekcji błędu
2. krótki czas leczenia (źródło o wysokiej aktywności i mocy dawki)	2. w przypadku błędu planowania – niski współczynnik terapeutyczny
3. pełna odtwarzalność objętości napromienianej (dobra stabilizacja aplikatorów stosowanych w krótkim czasie)	3. ograniczony zasięg aktywności skutecznej (dawka lecząca w punkcie referencyjnym akceptowalna do 2 cm od osi przesuwu źródła)
4. możliwość planowania 3D (trójwymiarowego)	4. nasilone ostre i późne odczyny popromienne
5. ochrona radiacyjna personelu – dzięki zastosowaniu techniki "remote afterloading"	5. konieczność budowy bunkra podobnie jak w przypadku przyspieszaczy liniowych (5 - 7 cm ołowiu, 35 - 50 cm betonu)
6. poprawa komfortu leczenia w stosunku do innych metod brachyterapii	6. kosztowna wymiana źródeł (co 3 miesiące)
7. ograniczenie kosztów leczenia (leczenie ambulatoryjne)	
8. duża liczba dziennie leczonych chorych	



Rycina 1

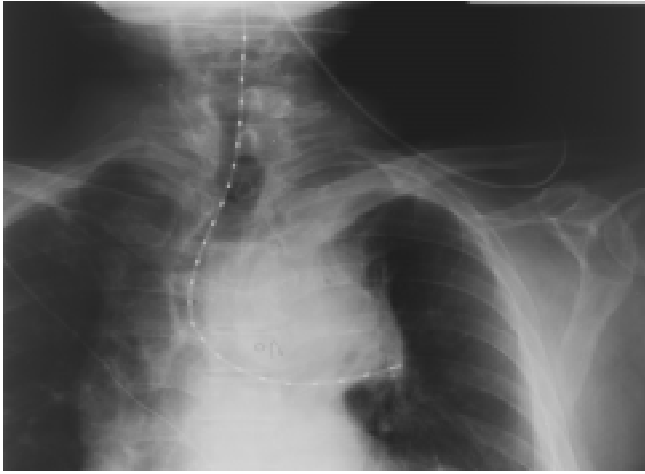
Obraz aplikatora oskrzelowego założonego przez kanał roboczy bronchoskopu do oskrzela segmentowego, zaznaczony guz wewnątrzoskrzelowy.

Endobronchial applicator inserted through bronchoscope into segmentar bronchus, endobronchial tumor marked.

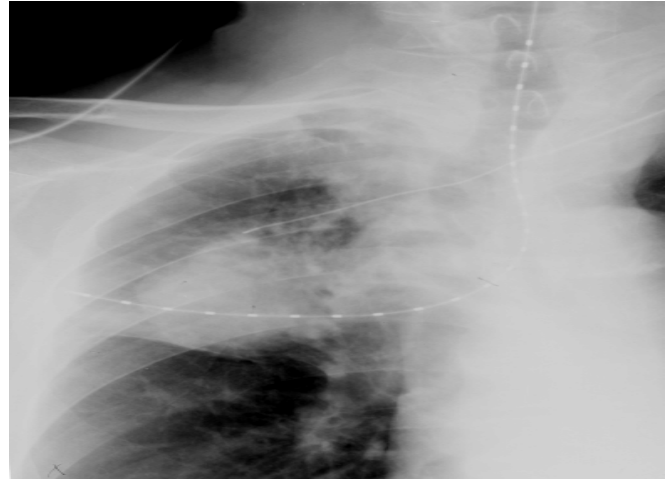
skop usuwa się (rycina 1). W aplikatorach umieszczany jest metalowy marker ze znacznikami niezbędny do przygotowania planu leczenia, następnie wykonuje się weryfikacyjne zdjęcia rentgenowskie. Przykłady umiejscowienia założonych aplikatorów przedstawiono na rycinach 2-4.

Obszar do napromieniania ustalany jest na podstawie oceny wielkości i umiejscowienia guza w trakcie bronchoskopii oraz po analizie wcześniej wykonanych radiologicz-

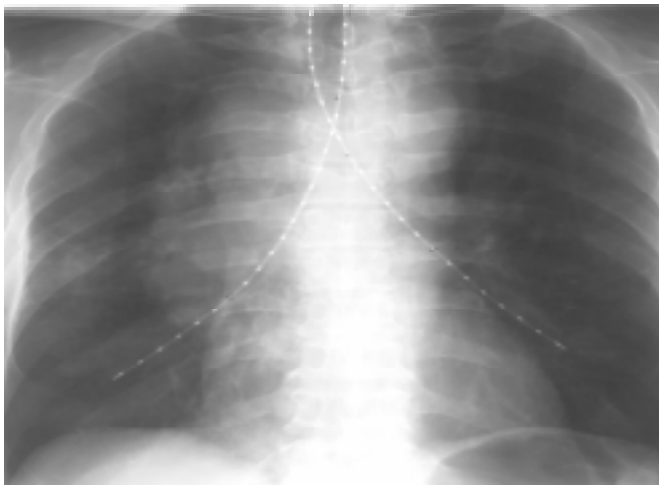
nych badań diagnostycznych (rentgenogram, tomografia komputerowa klatki piersiowej). W Polsce do brachyterapii HDR stosowana jest aparatura produkowana obecnie przez 2 firmy - Varian (Gammamed 12i) oraz Nucletron (microselectron HDR) zawierające izotop promieniotwórczy Irydu 192 o pierwotnej nominalnej aktywności 370 GBq (10 Ci). Plan leczenia przygotowywany jest przy pomocy komputerowych systemów planowania leczenia (będących integralną czę-



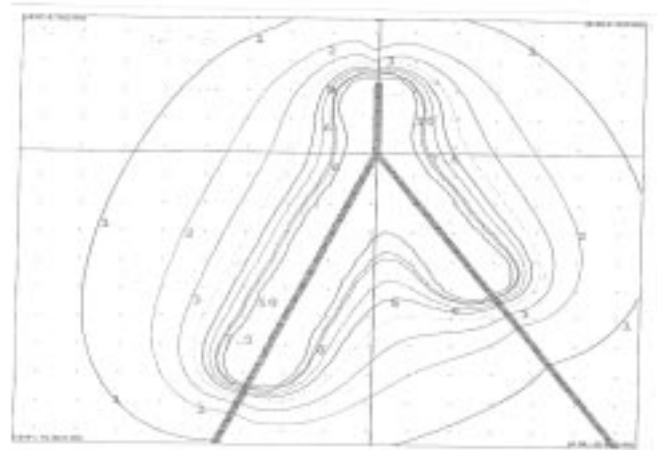
**Rycina 2**  
**Obraz aplikatora z markerem wewnątrz niezbędnym do planowania leczenia, guz w oskrzeli górnopłatowym lewym, zdjęcie RTG.**  
 Endobronchial applicator with metal marker inside used for treatment planning, tumor localized in left upper lobe bronchus, x-ray picture.



**Rycina 3**  
**Obraz aplikatora z markerem wewnątrz niezbędnym do planowania leczenia, guz w oskrzeli głównym i górnopłatowym prawym, zdjęcie RTG.**  
 Endobronchial applicator with metal marker inside used for treatment planning, tumor localized in right main and upper lobe bronchus, x-ray picture.



**Rycina 4**  
**Obustronny rak płuca - obraz aplikatorów z markerami wewnątrz niezbędnymi do planowania leczenia, guz rosnący na ostrodze głównej i w oskrzeli głównym prawym i lewym, zdjęcie RTG.**  
 Bilateral lung cancer - endobronchial applicators with metal markers inside used for treatment planning, tumor localized infiltrating carina and both main bronchus, x-ray picture.



**Rycina 5**  
**Rozkład izodoz otrzymany po przygotowaniu planu leczenia - widoczna izodoza 10 Gy skoncentrowana jest w obszarze guza, ostrogi głównej i obu oskrzeli głównych (obszar leczony, target), dodatkowo obejmuje po 1 cm proksymalnie i dystalnie z każdej strony, dalej widoczny jest szybki spadek dawki w sąsiadujących tkankach zdrowych (pozostałe izodozy). Obraz aplikatorów tego samego chorego widoczny jest na rycinie 4.**  
 Isodoses obtained from treatment plan - 10 Gy isodose contains tumor localized in carina and both main bronchus (target), additionally 1 cm margin from both sides - proximally and distally of tumor. Outside of target in adjacent health tissues rapid decrease of dosis is to notice. X-ray picture with applicators was shown in figure 4.

ścią aparatury), tj. kolejnych wersji programów ABACUS (Varian) i PLATO (Nucletron). Dawkę podaną choremu liczy się w średniej odległości 5-10 mm od osi przesuwu źródła. Obszar leczony (CTV, inaczej – obszar guza z marginesem, *Clinical Target Volume*) obejmuje najczęściej guz wraz z marginesem 1-2 cm proksymalnie i dystalnie od guza. Na rycinie 5 przedstawiono rozkład dawki w postaci izodoz (linii łączących punkty o tej samej wartości dawki) otrzymany po przygotowaniu planu leczenia.

#### **Brachyterapia śródtkankowa:**

##### **Brachyterapia przy użyciu implantów stałych**

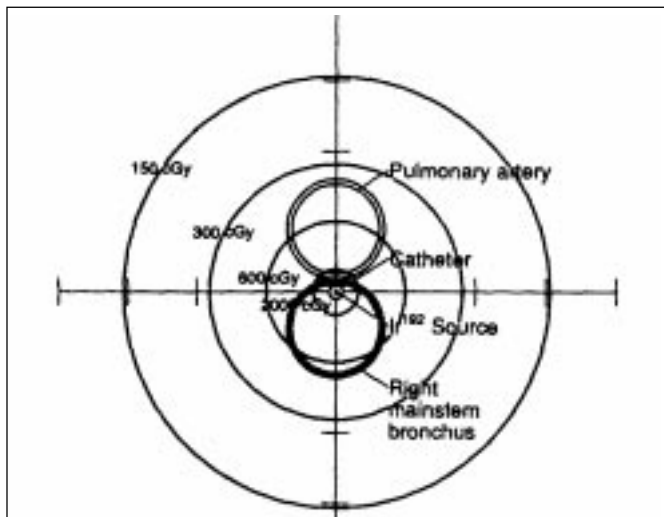
W zmianach pierwotnie nieoperacyjnych, o lokalizacji niedostępnej w badaniu endoskopowym, stosowane mogą być techniki przeszskórne. Metody te stosowane są sporadycznie, głównie w niektórych ośrod-

kach akademickich USA i Japonii. Najczęściej do tego typu zabiegów wykorzystuje się izotopy promieniotwórcze jodu<sup>125</sup>, palladium<sup>103</sup> i złota<sup>198</sup> (o mocy dawki 0,01 do 0,3 Gy/h). Charakteryzują się one niską energią promieniowania, małym rozmiarem i krótkim czasem połowicznego rozpadu. Czas zabiegu implantacji izotopów nie przekracza 30-45 minut, izotopy są implantowane na stałe i pozostają w obszarze guza. Zabiegi wykonywane są w znieczuleniu ogólnym. Do umieszczania izotopów promieniotwórczych służą specjalne elastyczne aplikatory. Początkowa sumaryczna moc dawki (pochodząca ze wszystkich założonych implantów) wynosi 0,5-1 Gy/h, co pozwala na podanie dawki całkowitej 100-160 Gy w odległości 0,5 do 1,0 cm na zewnątrz guza. Zaleca się, by średnica obszaru lezonego nie przekraczała wymiarów 5-6 cm. Tego typu technika stosowana jest m.in. w lecze-

niu guzów podopłucnowych lub guza Pancoasta [6,13,19,25,27,29,41].

#### **Brachyterapia czasowa – HDR**

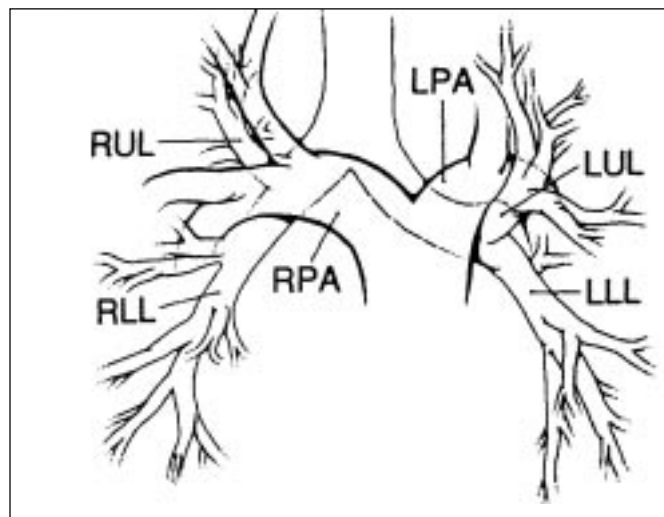
Alternatywą dla stosowania źródeł o niskiej mocy dawki (implantów stałych) jest brachyterapia śródtkankowa przy użyciu źródeł o wysokiej mocy dawki (HDR). Powodem wyboru takiej a nie innej metody są często koszty leczenia. Metoda ta polega na wprowadzeniu, za pomocą specjalnej prowadnicy igłowej o średnicy do 2 mm, jednego lub kilku aplikatorów elastycznych do obszaru guza i następowej brachyterapii HDR o charakterze czasowym. Do leczenia kwalifikowane są zmiany nowotworowe pierwotne lub przerzuty o średnicy do 2 cm. Stosuje się jednorazowe napromienianie dawką frakcyjną wynoszącą 10 - 20 Gy. W przypadku guzów operowanych do łoży po usuniętym guzie (po jego niepełnej resekcji)



Rycina 6 a

Rozkład izodoz nakładający się na schematyczne położenie oskrzela głównego prawego (right mainstem bronchus) i tętnicy płucnej (pulmonary artery), widoczny aplikator (catheter) z izotopem Irydu192 (source) leżący na ścianie oskrzela blisko tętnicy. W tym przypadku dawka promieniowania rosnąca wraz ze zbliżaniem się do izotopu jest bardzo wysoka i przekracza w ścianie tętnicy dawkę liczoną na guz. Występuje duże ryzyko uszkodzenia ściany oskrzela i tętnicy i związane z tym ryzyko krwotoku.

Isodoses placed on schematically situated right mainstem bronchus and pulmonary artery. Catheter with inserted isotope Iridium192 is located nearby artery wall. In this case irradiation dosis, growing constantly with shortening of distance to source, is very high and greater in artery wall than in tumor. The risk of bronchus and artery wall damage and haemorrhage is great.



Rycina 6 b

Schematyczny obraz bliskości tętnic płucnych oraz drzewa oskrzelowego. Obrazuje to ryzyko podania wysokich dawek promieniowania w sąsiedztwie naczyń w przypadku ułożenia aplikatora na ścianie oskrzela blisko tętnicy. RPA - right pulmonary artery, LPA - left pulmonary artery, RUL - right upper lobe, LUL - left upper lobe, RLL - right lower lobe, LLL - left lower lobe, LUL - left upper lobe.

Pulmonary arteries and bronchii overlapping each other. The risk of radiation overdosis in arteries wall in case of applicator setting near-by artery is great. RPA - right pulmonary artery, LPA - left pulmonary artery, RUL - right upper lobe, RLL - right lower lobe, LLL - left lower lobe, LUL - left upper lobe.

wprowadza się elastyczne aplikatory. Kilka dni po zabiegu (najczęściej po 3-5-ty dniach) stosuje się brachyterapię HDR. Średnia jednorazowa dawka promieniowania wynosi 4-5 Gy w odległości 1 cm od źródła i jest powtarzana codziennie przez 3-4 dni [19,25,27,41].

### Wskazania do brachyterapii

#### Rak tchawicy

Leczeniem z wyboru raka tchawicy pozostaje leczenie chirurgiczne pod warunkiem zaawansowania klinicznego umożliwiającego resekcję guza. W przypadku dodatniego marginesu w materiale histopatologicznym lub stwierdzenia obecności powiększonych węzłów chłonnych jako leczenie uzupełniające stosuje się radioterapię. Wiele nowotworów tchawicy jest jednak rozpoznawane późno ze względu na nie specyficzne objawy, z tego powodu leczenie chirurgiczne jest stosowane rzadko. Zasadniczym leczeniem staje się wtedy radioterapia. Leczenie to coraz częściej zastępuje leczenie chirurgiczne we wczesnych stadiach nowotworu ze względu na wysoki odsetek powikłań po operacji sięgający do 10% zgonów i do 40% powikłań w postaci krwawień, przetok oraz zwężeń (stenoz) [5,22,23,49,54]. Znacznie mniejszy odsetek powikłań obserwujemy w przypadku udrażnienia światła oskrzeli przy pomocy lasera, jednakże leczenie to z założenia ma charakter objawowy. W paliatywnym leczeniu raka tchawicy oprócz teleterapii jedną z metod skutecznych w zwalczaniu duszności na tle obturacji tchawicy jest brachyterapia [5,12,23,49,54,60,66]. Ze względu na umiędzianie zmiany u niektórych chorych brachyterapia jest leczeniem z wyboru. Brachy-

Tabela II

### Brachyterapia radykalna wczesnych postaci raka płuca (radiographically occult endobronchial carcinoma - ROEC) - zebrane wyniki.

Curative brachytherapy of radiographically occult endobronchial carcinoma - treatment results.

Autor	n	Ocena cechy T	Teleradioterapia (Gy)	Schemat brachyterapii	Punkt referencyjny	OFS %	CR %	Wznowa miejscowa %
Teleradioterapia i brachyterapia LDR								
Fuwa [15]	17	X-ray - negatywne	50 (30-77)	22 Gy (10-42)	3 - 9 mm	90	100	12
Saito [58]	68	X-ray - negatywne	40	25 Gy	10 mm	-	87	13
Teleradioterapia i brachyterapia MDR								
Fuwa [16]	39	-	45 (22-66)	28 Gy (10-46)	3 - 9 mm	87	97	10,3
Teleradioterapia i brachyterapia HDR								
Furuta [14]	5	-	40	3 x 6 Gy	2 - 7 mm	100	100	-
Brachyterapia HDR - samodzielna								
Tredaniel [75]	14	ograniczona do ściany oskrzela		3 x 7 Gy	10 mm	NA	84	14
Ardiet [1]	28	< 10 mm - KT (-)		3 - 5 x 7 Gy	10 mm	NA	84	24
Perol [55]	19	< 10 mm - KT (-)		3 - 5 x 7 Gy	10 mm	58 -2y	83	5
Taulelle [74]	22	ograniczona do ściany oskrzela		3 - 5 x 7 - 10 Gy	10 mm	46 -3y	96	18
Hennequin [24]	73	< 20 mm - KT (+)		5 - 6 x 7 Gy	5 - 15 mm	45 -2y	-	41
Marsiglia [44]	34	2-40 mm		6 x 5 Gy	5 - 10 mm	78 -2y	85 -2y	15

Cecha T - zaawansowanie kliniczne wg klasyfikacji TNM - T oznacza tumor, guz;

LDR, MDR, HDR - metody brachyterapii; OFS- overall free survival, przeżycia całkowite wolne od choroby; CR - complete remission, remisja całkowita; y - years, lata; KT - tomografia komputerowa

terapia umożliwia podanie wysokiej dawki na okolicę guza z jednoczesnym ogranicze-

niem dawki w tkankach narządów krytycznych. Ponieważ liczba chorych na nie ope-



Tabela III

## Wyniki radykalnej skojarzonej radioterapii chorych na raka płuca.

Curative combined radiotherapy of lung cancer - treatment results.

Autor	n	Ocena cechy T	Teleradioterapia (Gy)	Schemat brachyterapii	LC	OFS (średnia)
Mantz [43]	39	T1-2 ≤ 5cm	54 - 75,6	1. 2 - 4 x 5 - 7 Gy 2. brak	5 lat: EBRT + BRT - 58%; EBRT - 32%	brak różnicy
Huber [30]	68	advanced central lung tumors	60	Trial: 1. 2 x 4,8 Gy; 2. bez BRT	5 vs 3 msc (p=0,052)	10 vs 8 msc (p=0,09)
Reddi [56]	32	IIIA - IIIB	60	3 x 7,5 Gy	-	8 msc
Aygun [2]	62	IIIA - IIIB	50 - 60	3-5 x 5 Gy	-	13 msc
Mehta [45]	22	IIIA - IIIB	60	4 x 4 Gy	-	8,5 msc
Chang [8]	54	IIIA - IIIB	20 - 70	3 x 7 Gy	-	-
Cotter [9]	65	IIIA - IIIB	55 - 66	2-4 x 2,7-10 Gy	86%	8 msc
Speiser i Spratling [69]	50	IIIA - IIIB	60	3 x 7,5-10	80%	11 msc
Kohek [36]	39	III	50 - 70	1-5 x 5,6	67%	13 msc
Zajac [78]	24	III	50 - 61,2	3 x 5-10	82%	12 msc

LC - local control, kontrola miejscowa; OFS - overall free survival, przeżycia całkowite wolne od choroby;

BRT - brachytherapy, brachyterapia; EBRT - external beam radiotherapy, radioterapia wiązkami zewnętrznymi, inaczej - teleradioterapia

Tabela IV

## Wyniki paliatywnego leczenia chorych na raka płuca metodą skojarzonej radioterapii.

Palliative combined radiotherapy of lung cancer - treatment results.

Autor	n	Zaawansowanie	Teleradioterapia	Schemat brachyterapii	Wyniki
Langendijk [37]	Trial: 1. 48 2. 47	Stopień I - III	1. 30 Gy lub 60 Gy 2. brak	2 x 7,5 Gy	↓ nasilenia duszności w grupie 1 (o. główne)
Harms [23]	1. 21 2. 34	1. wznowa po teleradioterapii, przerzuty 2. guzy nieoperacyjne	1. brak; 2. 30 - 60 Gy	1. 5 - 27 Gy 2. 10 - 20 Gy	1. OFS (1 rok) - 15% vs 66% 2. CR+PR - 53% vs 77%
Hennequin [24]	29	guzy nieoperacyjne	40-60 Gy	2 x 7 Gy	OFS - 13 msc

CR - complete remission, całkowita remisja; PR - partial remission, częściowa remisja;

OFS - overall free survival, przeżycia całkowite wolne od choroby

racyjnego i najczęściej nie wyleczalnego raka tchawicy jest duża, brachyterapia może w wielu przypadkach być jedyną dostępną metodą leczenia [22,66,77]. Skuteczność tej metody jest porównywalna ze skutecznością paliatywnej teleterapii, w porównaniu z nią nie wymaga jednak w większości przypadków hospitalizacji. Dawkę napromieniania podajemy w jednej do trzech frakcji obniżając koszty leczenia oraz skracając jego czas. Dawki brachyterapii HDR nie różnią się od dawek stosowanych w leczeniu paliatywnym raka płuca.

**Rak płuca**

Wtórna obturacja oskrzela na tle pierwotnego nowotworu płuca lub wznowy miejscowej występuje często i wpływa istotnie na pogorszenie jakości życia chorych. W leczeniu guza powodującego niedrożność oskrzeli wykorzystuje się szereg metod, takich jak laseroterapia, implantacja stentu, radioterapia wiązkami zewnętrznymi (teleradioterapia), chemioterapia lub wewnątrzoskrzelowa brachyterapia [3,11,37,63,72,74]. Teleradioterapia często nie może być stosowana z powodu zastosowania jej wcze-

śniej (wznowa w obszarze napromienianym) oraz konieczności ochrony narządów krytycznych znajdujących się w pobliżu oskrzeli, takich jak: rdzeń kręgowy, przełyk, itp. Dotyczy to szczególnie przypadków, w których dawka całkowita napromieniania zbliżyła się do wartości granicznej, po której wzrasta istotnie ryzyko powikłań. Ponadto zastosowanie teleradioterapii może być związane z działaniami ubocznymi, takimi jak dysfagia, co w przypadku chorych paliatywnych niweczy główny cel tego leczenia, czyli poprawę jakości życia. Istotną rolę w podjęciu decyzji o metodzie leczenia odgrywa też czas oczekiwania na rozpoczęcie leczenia skrócony do minimum w przypadku brachyterapii HDR. Brachyterapia może być metodą leczenia raka płuca stosowaną celem wyleczenia chorego czyli leczeniem radykalnym (nieliczną grupą chorych) lub ze wskazań paliatywnych (ogromna większość wskazań).

**Leczenie radykalne**

Wskazania do leczenia radykalnego [3,12,14,15,16,19,28,41,44,55,58] obejmują:

- podwyższenie dawki po teleterapii (tzw. „boost”), w stopniu zaawansowania kli-

nicznego T1-2 N0-1 M0 – u chorych kwalifikowanych do samodzielnej skojarzonej radioterapii radykalnej, w połączeniu lub bez udziału chemioterapii, podwyższenie dawki z brachyterapii („boost”) ma na celu przede wszystkim poprawę odsetka wyleczeń miejscowych,

- samodzielną brachyterapię, w stopniu o zaawansowaniu T1-2 N0 M0 – u chorych z guzami potencjalnie resekcyjnymi, na ogół o średnicy do 2 cm, u których nie można przeprowadzić leczenia chirurgicznego lub teleterapii z innych powodów niż zaawansowanie guza,

- leczenie uzupełniające (z teleradioterapią lub bez) po zabiegu – (stopień resekcyjności R2) – brachyterapia może odgrywać dużą rolę w wypadku zmian pierwotnie leczonych operacyjnie, w których nie zachowano odpowiedniego marginesu cięcia w kikucie oskrzela.

**Dawki stosowane w leczeniu radykalnym**

[12,17,19,21,22,41,42,50,64,69]

**1. leczenie radykalne skojarzone:**

Najczęściej w praktyce klinicznej stosuje się dwa schematy leczenia:

**Schemat I [41]:**

I etap leczenia: teleradioterapia w dawce całkowitej 44 Gy w 22 frakcjach po 2 Gy (technika dwóch pól przeciwległych), następnie II etap leczenia składający się z brachyterapii dawką 6 Gy przy punkcie referencyjnym 1 cm od osi źródła, kontynuacji teleradioterapii do dawki 16 Gy w 8 frakcjach ze zmienionych pól i II frakcji brachyterapii dawką 6 Gy.

Brachyterapia HDR przeprowadzana jest w następnym dniu po osiągnięciu dawki całkowitej z teleterapii 44 Gy i 60 Gy. W tym dniu nie stosujemy teleradioterapii.

**Schemat II [69]:**

w stopniu zaawansowania T1-3 N1-3 M0 leczenie rozpoczynamy od I etapu: teleradioterapii – 44 Gy w 22 frakcjach po 2 Gy (technika dwóch pól przeciwległych), następnie w II etapie: kontynuujemy teleradioterapię do dawki 16 Gy w 8 frakcjach ze zmienionych pól. Brachyterapię stosujemy w 1, 3 i 5 tygodniu teleradioterapii – 3 x 10 Gy. Brachyterapia HDR przeprowadzana jest w dniu, w którym nie stosujemy teleradioterapii.

**2. leczenie radykalne samodzielne:**

dawka całkowita 36-42 Gy podawana w 6-7 frakcjach, w odstępach od 4 do 7 dni pomiędzy frakcjami.

**3. leczenie radykalne uzupełniające zabieg:**

po zakończeniu napromieniania wiązkami zewnętrznymi do dawki 50-60 Gy należy rozważyć podwyższenie dawki metodą brachyterapii HDR. Zalecane dawki brachyterapii wahają się od 6 Gy w 1 frakcji do 18 Gy w 3 frakcjach, w zależności od wysokości dawki z teleradioterapii.

**4. nacieki w kikucie:**

samodzielną brachyterapią – stosujemy

4 frakcje po 7,5-10 Gy w odstępach 4-7 dniowych.

### Leczenie paliatywne

Wskazania do leczenia paliatywnego [3,8,12,17,19,41,62,65,69] obejmują:

- leczenie chorych z objawami choroby, głównie z dusznością wywołaną miejscową obturacją drzewa oskrzelowego, kaszlem, krwiopluciem, stanami zapalnymi płuca lub jego części niedodmowej w przebiegu zmian obturacyjnych,
- wznowę miejscową po uprzedniej teleradioterapii,
- leczenie przerzutów wewnątrzopłucyjnych innych nowotworów.

Leczenie to może mieć charakter samodzielny lub być skojarzone z teleradioterapią, laseroterapią, założeniem stentu, krioterapią lub terapią fotodynamiczną.

### Dawki stosowane w leczeniu paliatywnym [12,17,19,21,22,42,50,64]:

- dawka całkowita 18 Gy w 3 frakcjach po 6 Gy w odstępach 7 dniowych - w grupie chorych po wcześniejszej teleradioterapii dawką minimum 50 Gy,
- dawka całkowita 22,5 Gy w 3 frakcjach po 7,5 Gy w odstępach 7 dniowych - w grupie chorych nie leczonych lub po teleradioterapii dawką mniejszą niż 50 Gy,
- jednorazowa frakcja 10 Gy, czasami dawkę powtarza się po kilku dniach w przypadku korzystnego efektu klinicznego, przy wzroście jednorazowej dawki > 15 Gy - stwierdzono znaczący wzrost odsetka powikłań [38].

### Przeciwwskazania do brachyterapii

obejmują guz zlokalizowany w części obwodowej płuca, guz *Pancoasta* (część badaczy uważa, że można zastosować w tych przypadkach brachyterapię śródtkankową), ucisk oskrzela lub tchawicy z zewnątrz, przeciwwskazania do bronchoskopii. Kryteria ogólne kwalifikacji do brachyterapii obejmują stan wydolności wg *Karnofsky* >50, weryfikację histologiczną (z wyjątkiem stanów zagrożenia życia), położenie guza dostępnego endoskopii.

### Omówienie dotychczasowych wyników brachyterapii

#### Rak tchawicy

Większość doniesień zebranych z piśmiennictwa dotyczącego raka tchawicy dotyczy niewielkich grup chorych, w dodatku na przestrzeni lat metody leczenia zmieniły się, a brak jednolitej klasyfikacji oraz standardów leczenia utrudnia porównanie wyników. Na podstawie istniejących doniesień sugeruje się, że obok zaawansowania klinicznego najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest typ histologiczny guza. Doniesienia dotyczące miejsca brachyterapii HDR w leczeniu raka tchawicy są nieliczne. Percapio i wsp. [54] opisali przypadek chorego ze wznową gruczolakoraka tchawicy leczonego metodą skojarzoną – teleradioterapią i brachyterapią. Po dawce 29,8 Gy podanej z teleterapią zastosowano brachyterapię HDR w dawce 23 Gy. Leczeniem uzyskano całkowitą remisję, w trakcie półrocznej obserwacji nie stwierdzono wzno-

Tabela V

### Wyniki leczenia chorych na raka płuca metodą paliatywnej brachyterapii HDR.

Palliative HDR brachytherapy of lung cancer - treatment results.

Autor	n	Dawki HDR (Gy)	Zmniejszenie nasilenia objawów (%)	Poprawa w obrazie RTG (%)	Poprawa endoskopowa (%)	Przeżycie średnie
Bedwinek [4]	38	3 x 6	76	64	82	10 msc
Jacobson [32]		3 x 6	74	-	65	-
Gauwitz [18]	24	-	88	-	88	8 msc
Sutedja [73]	31	3 x 10	82	-	-	7 msc
Burt [7]	50	1 x 15-20	50-86	46	88	-
Miller [48]	88	3 x 10	-	-	80	-
Stout [71]	100	1 x 15-20	50-86	46	-	-
Aygun [2]	62	3-5 x 5	-	36	76	-
Mehta [45]	31	4 x 4	88	71-100	85	-
Speiser [67]	144 151	3 x 10 3 x 5-7	85-99	-	80	-
Zajac [78]	82	1-5 x 10	82	-	74	-
Chang [8]	76	3 x 7	79-95	-	87	-
Delclos [10]	81	1-2 x 15	85	75	80	-
Gollins [20]	406	1 x 10-20	-	-	65	-
Macha [40]	365	3-4 x 5	66	-	-	-
Skowronek [64]	101 115	3 x 7,5 1 x 10	69,9	-	-	5,9 msc
Kelly [34]	175	2 x 15	66	-	78	6 msc

Tabela VI

### Wyniki leczenia chorych na raka płuca metodą brachyterapii śródtkankowej.

Interstitial brachytherapy of lung cancer - treatment results.

Autor	n, zaawansowanie	Technika	LC	OS
Hilaris [29]	322, stopień III - N0	I <sup>125</sup> - guz resztkowy po zabiegu	71% - 2 lata	20% - 2 lata
Hilaris [26,27]	55, stopień I i II	I <sup>125</sup> , 24 chorych - teleradioterapia śródpiersia	T1N0 - 100% (5 lat) T2N0 - 70% T1-2N1 - 71%	33% - 5 lat
Hilaris [25]	127, guz Pancoasta	przedoperacyjna RT + częściowa resekcja + I <sup>125</sup> lub I <sup>192</sup>	70% - 5 lat	20% - 10 lat
Fleishman [13]	stopień I	I <sup>125</sup>	71% - 1 rok	średnio - 15 msc
Burt [6]	stopień III: 1. S - 49 2. S niecałkowita + BRT - 33 3. BRT - 101	I <sup>125</sup>	-	2 lata; 3 lata: 1 - 29%; 21% 2 - 30%; 22% 3 - 21%; 9%

LC - local control, kontrola miejscowa; OS - overall survival, przeżycia całkowite  
S - surgery, chirurgia; BRT - brachyterapia, pre-op RT - przedoperacyjna teleterapia

wy ani powikłań. *Harms* i wsp. [22] opisali 7 chorych poddanych brachyterapii HDR po zakończeniu radykalnej teleterapii. Dawka całkowita wyniosła z teleradioterapii 46-56 Gy, z brachyterapii średnio 15 Gy (pojedyncza frakcja 3-5 Gy). Średni okres przeżycia wyniósł 34,3 miesiące, 1 i 2 lata przeżyło 6 chorych, 3 lata przeżyło dwóch chorych. U dwóch chorych w okresie obserwacji stwierdzono zwężenie tchawicy, u jednego wystąpił krwotok. *Schraube* i wsp. [60] omówili wyniki teleterapii 11 chorych na raka tchawicy - w grupie tej w 4 przypadkach zastosowano dodatkowo brachyterapię HDR. Średni okres przeżycia wyniósł 34 miesiące. *Mormex* i wsp. [49] opisali 4 chorych leczonych metodą skojarzoną. Po 50 Gy po-

danych chorym metodą teleradioterapii zastosowano 2-3 frakcje brachyterapii po 5-7 Gy. Jeden z chorych zmarł z powodu martwicy śluzówki tchawicy. *Skowronek* i wsp. [66] przedstawili wyniki paliatywnego leczenia 35 chorych na zaawansowanego raka tchawicy, zakwalifikowanych do brachyterapii z powodu nasilonej duszności zagrażającej życiu. U 14 chorych zastosowano 3 frakcje po 7,5 Gy raz w tygodniu, u 6 chorych - 3 frakcje po 10 Gy i u 15 chorych - jedną frakcją 10 Gy. Porównano czas przeżycia z wybranymi czynnikami rokowniczymi. Średni czas przeżycia w całej grupie wyniósł 6,6 miesięcy. Uzyskanie całkowitej remisji nowotworu ocenione po 4 tygodniach od zakończenia leczenia miało istotny wpływ

**Tabela VII**

**Powikłania - nasilone krwotoki po brachyterapii.**

Complications - massive haemoptysis after brachytherapy.

Autor	n	Dawka HDR* (Gy)	Teleradioterapia** (liczba chorych)	Punkt refer. (mm)	Nasilone krwiotłucie (%)
Nori [51]	32	3-4 x 4-5	32	10	0
Speiser i Sprattling [68]	295	3 x 10, 3 x 7,5	156	10	7
Chang [8]	76	3 x 7	59	10	4
Gollins [20]	406	1 x 15-20	82	10	7,9
Gustafson [21]	46	3 x 7	12	10	7
Hennequin [24]	149	4-6 x 7	112	5-15	7,4
Huber [30]	56	2 x 4,8	56	10	18,9
Tredaniel [76]	51	1-6 x 7	32	10	10
Oradel [53]	117	1 x 15	92	10	11
Taulelle [74]	189	3-4 x 8-10	117	10	7
Kelly [34]	175	1-4 x 15	160	6-7.5	5
Langendijk [38]	421 419 62 23 13	1 x 10, 2 x 7,5, 1 x 15	EBRT EBRT-ew.BRT EBRT + BRT BRT - wznowa BRT	10	*10,8% - zgon *2 x 7,5 Gy lub 1 x 10 Gy - 11,1% *1 x 15 Gy - 47,8% !! *EBRT vs BRT - bez różnicy
Miller i Phillips [48]	88	3 x 10	nie	10	0
Aygun [2]	62	3-5 x 5	62	10	15
Beduinek [4]	38	3 x 6	38	10	32
Mehta [45]	31	4 x 4	9	20	3
Sutedja [73]	31	3 x 10	31	10	32
Seagren [62]	20	1 x 10	tak	10	28
Mehta [46]	31	4 x 4	tak	10	3
Roach [57]	17	30 Gy (LDR)	tak	10	0
Khanavakar [35]	12	2-8 x 8	tak	5	50

□ liczba frakcji razy wielkość frakcji w Gy

□ \*\* teleradioterapia zakończona wcześniej lub stosowana równocześnie;

EBRT - external beam radiotherapy, radioterapia wiązkami zewnętrznymi, teleradioterapia

BRT - brachyterapia; LDR - low dose rate, niska moc dawki

**Tabela VIII**

**Powikłania - przetoki po brachyterapii.**

Complications - fistulas after brachytherapy.

Autor	N	Zaawansowanie	Teleradioterapia	Schemat brachyterapii	Przetoki
Macha [39]	188	wznowa po teleradioterapii	brak	3 x 7,5 Gy	15/188 (8,0%)
Harms [23]	1. 21 2. 34	1. wznowa po teleradioterapii, przerzuty 2. guzy nieoperacyjne	1. brak 2. 30 - 60 Gy	1. 5 - 27 Gy 2. 10 - 20 Gy	1/55 (1,2%)
Delclos [10]	81	wznowa po teleterapii	brak	1-3 x 1,5 Gy (6 mm)	1/81 (1,2%)
Cotter [9]	65	guzy nieoperacyjne	55 - 66 Gy	2-4 x 2,7-10 Gy	3/65 (4,6%)
Kohek [36]	39	IIIA - IIIB	50 - 70 Gy	1-5 x 5,6 Gy	(2,5%)
Zajac [78]	24	IIIA - IIIB	50 - 61,2 Gy	3 x 5-10 Gy	(8%)
Mehta [45]	23	III	61 Gy	LDR - 48 Gy	(6%) - TV (3%) - TE
Sutedja [73]	31	guzy nieoperacyjne	brak	3 x 10 Gy	3/31 (9,7%)
Schray [61]	40	guzy nieoperacyjne	brak	LDR - 30 Gy	2/40 (5%)

TV - tracheovascular fistula, przetoka tchawiczo-naczyniowa

TE - tracheoesophageal fistula, przetoka tchawiczo-przełykowa

na długość przeżycia (p=0,0003). W analizie wieloczynnikowej stwierdzono ponadto istotny wpływ na przeżycie stanu wydolno-

ści chorego wg *Kamofsky'ego* (p=0,04), w analizie jednoczynnikowej stwierdzono wpływ stopnia obturacji tchawicy (p=0,04).

Autorzy potwierdzili skuteczność brachyterapii HDR jako leczenia paliatywnego wpływającego na poprawę jakości życia a nawet u części chorych na wydłużenie czasu przeżycia.

**Rak płuca**

**Leczenie radykalne**

**Samodzielna brachyterapia wczesnych postaci raka płuca**

Leczenie to nadal jest prowadzone w ramach badań klinicznych. Doniesienia dotyczące samodzielnej radykalnej brachyterapii raka płuca są skąpe, pochodzą przede wszystkim z kilku ośrodków japońskich, amerykańskich i francuskich. Wynika to z faktu, że tylko niewielka grupa chorych jest kwalifikowana do tego typu leczenia z powodu rzadkiego wykrywania. W tabeli II podsumowano dotychczas opublikowane wyniki leczenia. Większość nowotworów kwalifikujących się do leczenia tą metodą nie naciekała poza ścianę oskrzela. Okres obserwacji chorych sięgał od dwóch do trzech lat a uzyskany odsetek wyleczeń oraz kontroli miejscowej był wysoki.

**Brachyterapia skojarzona z teleterapią**

Leczenie obiema metodami radioterapii, tj. teleradioterapią i brachyterapią, jest częściej stosowane niż w przypadku samodzielnej brachyterapii, jednak w tym przypadku również obejmuje nieliczne grupy chorych. Wynika to z faktu wykrywania raka płuca u olbrzymiej większości chorych w wysokim stopniu zaawansowania, wykluczającym leczenie radykalne. Większość chorych jest napromieniana w stopniu klinicznego zaawansowania III A lub B. Zebrane wyniki leczenia przedstawiono w tabeli III. Wśród analizowanych prac wyróżnia się doniesienie zespołu *Mantza* i wsp. [43], którzy do leczenia skojarzonego zakwalifikowali chorych we wczesnym stopniu zaawansowania. Grupę 39 chorych podzielili na dwie podgrupy, w jednej stosowano wyłącznie teleradioterapię, w drugiej obie metody. Odsetek uzyskanej kontroli miejscowej (LC) był znacząco wyższy w drugiej grupie (5 lat obserwacji, 58% vs 32%), nie stwierdzono natomiast różnicy w przeżyciach ogółem.

**Brachyterapia paliatywna**

**Brachyterapia jako element leczenia skojarzonego z teleradioterapią**

W niektórych przypadkach brachyterapia HDR jest elementem leczenia skojarzonego ze względu na złożone przyczyny nasilenia dolegliwości u chorego, przede wszystkim duszności [17,34,52,63]. Stosowane są różne schematy frakcjonowania i wielkości dawki, wyniki leczenia z tego powodu nie mogą być bezpośrednio ze sobą porównywane. Wyniki uzyskane przez *Langendijka* i wsp. [37] wskazują na lepszy efekt paliatywny (szybszy spadek nasilenia duszności) w grupie chorych leczonych metodą skojarzoną niż w grupie poddanej wyłącznie brachyterapii. Podobne wyniki opublikowali *Harms* i wsp. [23].

**Samodzielna brachyterapia**

Wiele doniesień wskazuje na dużą sku-

teczność paliatywnej brachyterapii HDR w leczeniu paliatywnym raka płuca. Kelly i wsp. [34] zastosowali brachyterapię HDR w paliatywnym leczeniu raka płuca u 175 chorych, w tym u 160 wcześniej napromienianych. Znaczną poprawę stwierdzili u 32% chorych, umiarkowaną poprawę u 43% chorych, brak poprawy u 17% chorych, progresję objawów u 10% chorych. Chorzy, u których uzyskano znaczną poprawę kliniczną po leczeniu żyli dłużej od chorych bez poprawy klinicznej lub z progresją objawów (7 vs. 4 miesiące,  $p=0,0032$ ). Średni aktualizowany czas przeżycia dla całej grupy wyniósł 6 miesięcy od początku brachyterapii. Speiser i Spratling [69] stwierdzili poprawę kliniczną i ustępowanie objawów duszności u 85-99% z grupy 342 chorych leczonych metodą brachyterapii HDR. Według protokołu chorych podzielono na dwie grupy; w jednej leczono chorych frakcją wielkości 10 Gy, w drugiej frakcją wielkości 7,5 Gy. Wyniki leczenia w obu grupach były takie same. W innym doniesieniu [17] omówiono wyniki leczenia ponad 100 chorych leczonych paliatywnie metodą brachyterapii HDR. Chorzy leczeni byli wg schematu: 3 lub 4 frakcje co tydzień po 5 lub 7,5 Gy. Średni czas przeżycia w całej grupie wyniósł 5,6 miesięcy. Odpowiedź na leczenie, potwierdzoną badaniami bronchoskopowym, stwierdzono u 84% chorych. U większości chorych poprawa kliniczna wystąpiła po trzeciej frakcji brachyterapii. Częstość ustępowania objawów przedstawiała się następująco: duszność – 54% mniej, kaszel – 51% mniej, zapalenie płuc – 86% mniej, krwioplucie – 94% mniej. Gustafson i wsp. [21] stwierdzili znaczącą kliniczną poprawę u 74% z 38 leczonych chorych metodą brachyterapii HDR. Stosowano dawkę frakcyjną wielkości 7,5 Gy co tydzień do dawki łącznej 22,5 Gy. Chorzy, którzy wcześniej nie byli leczeni napromienianiem lepiej zareagowali na brachyterapię - wyższy był odsetek poprawy klinicznej oraz remisji w badaniu bronchoskopowym. Badacze wysunęli wniosek, że zastosowanie brachyterapii wpływ na ustąpienie dolegliwości u większości chorych do końca ich życia. Nori i wsp. [51] stwierdzili ustępowanie objawów klinicznych po paliatywnej brachyterapii w zakresie od 84% do 100% w grupie 15 chorych. Chorzy otrzymali dawkę 12-16 Gy specyfikowaną na 1 cm, podaną w 3-4 frakcjach w ciągu miesiąca. Inne badanie przeprowadzone w Niemczech [31] polegało na porównaniu dwóch schematów brachyterapii: jeden obejmował podanie czterech frakcji po 3,8 Gy co tydzień, drugi obejmował podanie dwóch frakcji po 7,2 Gy co tydzień. Nie stwierdzono różnic w odsetkach uzyskanych odpowiedzi oraz w zakresie czasu przeżycia pomiędzy oboma schematami leczenia. Częstość powikłań (krwawień) była stosunkowo wysoka (21-22%) i podobna w obu grupach. Autorzy wysunęli wniosek, że krótszy schemat leczenia był lepiej znoszony przez chorych, nie spowodował wyższego odsetka powikłań, wykazał się ponadto taką samą skutecznością.

W tabeli V przedstawiono inne zebrane wyniki leczenia paliatywnego zaawansowanego raka płuca.

Brachyterapia u chorych po przebytym napromienianiu

Niewiele opublikowanych prac analizuje wpływ przebytego napromieniania raka płuca na skuteczność paliatywnej brachyterapii [4, 10, 47, 52, 53, 69, 75]. Delclos i wsp. [10] opisali wyniki leczenia oraz częstość powikłań brachyterapii wznowy po wcześniejszej radioterapii 81 chorych. Większość chorych leczono dawką 30 Gy w dwóch frakcjach raz w tygodniu. Remisję guza stwierdzono u 68 chorych (84%), średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 4,5 miesięcy. Uzyskanie całkowitej lub prawie całkowitej remisji (32% chorych) wiązało się z dłuższym okresem przeżycia (13,3 miesiąca) w porównaniu z pozostałą grupą chorych (5,4 miesiące,  $p=0,01$ ). Stwierdzono jedynie dwa przypadki nasilonych powikłań – przetokę i zwiotczenie tchawicy. Taulelle i wsp. [75] poddali analizie wyniki brachyterapii HDR 189 chorych. Większość z nich (69,3%) była wcześniej leczona napromienianiem. Chorzy otrzymali od 3 do 4 frakcji wielkości 8 do 10 Gy raz w tygodniu. Całkowitą remisję stwierdzono u 54% chorych. Średni czas przeżycia wyniósł 7 miesięcy. Nie stwierdzono wpływu żadnego z czynników rokowniczych. Speiser i Spratling [69] w opisywanym wcześniej badaniu również porównali wyniki brachyterapii w grupach leczonej wcześniej napromienianiem i nie leczonej. Stwierdzono znacząco mniejszy odsetek remisji guza w badaniu bronchoskopowym w grupie wcześniej napromienianej niż w grupie nieleczonej (70% vs 84%). Micke i wsp. [47] przedstawili wyniki brachyterapii HDR 16 chorych ze wznową raka płuca po wcześniejszej teleterapii (w dawce 50-60 Gy). Wznowę leczono stosując 2 do 4 frakcji po 5 lub 6 Gy. Średni czas odpowiedzi na leczenie wyniósł 4 miesiące, średni czas przeżycia – 9 miesięcy. U 56% chorych stwierdzono całkowitą lub częściową remisję guza, u 81,3% chorych zmniejszenie nasilenie duszności. Ormadel i wsp. [53] poddali prospektywnej analizie częstość ustępowania dolegliwości, długość odpowiedzi na leczenie oraz wpływ czynników rokowniczych w grupie 117 chorych leczonych metodą brachyterapii. Stosowano pojedynczą dawkę 15 Gy. 92 chorych było wcześniej leczonych napromienianiem, w dawce od 20 Gy (5 chorych) do 60 Gy. Średni czas przeżycia wyniósł 12 miesięcy. Nie stwierdzono zależności pomiędzy dawką pierwszego napromieniania a odsetkiem przeżyć lub częstością powikłań. Bedwinek i wsp. [4] omówili wyniki paliatywnej brachyterapii 38 chorych ze wznową po wcześniejszej radioterapii. Chorzy otrzymali dawkę 18 Gy w trzech frakcjach raz w tygodniu. U 29 (76%) stwierdzono znaczącą odpowiedź na leczenie, średni czas remisji objawów wynosił 7,5 miesięcy. Po 3 miesiącach od zakończenia brachyterapii w 41% przypadków stwierdzono całkowitą remisję, w 41% – częściową. Umieszczenie guza było istotnym czynnikiem rokowniczym wystąpienia krwotoków.

#### Brachyterapia śródtkankowa

Brachyterapia śródtkankowa, podobnie jak brachyterapia radykalna samodzielna była zastosowana jak dotąd w niewielkich grupach chorych. Cztery prezentowane w tabeli VI doniesienia pochodzą z badań jed-

nej grupy naukowców (*Hilaris* i wsp.). Opisano w każdym z nich odmienne grupy chorych: w stopniu zaawansowania klinicznego I i II, III oraz grupę chorych z guzem Pancoasta [25-27, 29]. Na uwagę zasługują dobre wyniki uzyskane w tej ostatniej grupie chorych, w której w 70% w 5-letnim okresie obserwacji uzyskano kontrolę miejscową, 10 lat przeżyło 20% chorych [25]. Burt i wsp. [6] podzielili chorych na 3 grupy, najlepsze odsetki przeżyć odległych uzyskali w grupie leczonej metodą skojarzoną - chirurgicznie z następową brachyterapią przy użyciu izotopu Jodu<sup>125</sup>. Zebrane dotychczasowe wyniki badań przedstawiono w tabeli VI. (tabela VI)

#### Powikłania po brachyterapii

Do najczęstszych powikłań brachyterapii śródoskrzelowej zalicza się: martwicę powierzchowną śluzówki, krwioplucie, krwotoki, przetoki, popromienne stany zapalne płuc i oskrzeli, zwężenia popromienne (*radiation bronchitis and stenosis*, RBS). Z wyjątkiem krwioplucia, których częstość według różnych autorów wynosi 0-50%, częstość pozostałych powikłań nie przekracza 10% [4, 18, 19, 31, 62, 73, 79].

Wśród przyczyn nasilonego krwioplucia (*fatal, massive hemoptysis*) wymienia się uszkodzenie tkanek miękkich wysoką dawką promieniowania (bliskość naczyń płucnych, lokalizacja guza w lewym oskrzelu górnopłatowym) lub niewyleczenie guza z następową progresją. Czynniki ryzyka nasilonego krwioplucia to: wcześniejsza wysoka dawka z teleradioterapii, liczne powtórne frakcje brachyterapii, umiejscowienie guza w lewym górnym płacie, długie napromieniane odcinki oskrzeli (zaawansowanie kliniczne). Wpływ bliskości napromienianego guza i lewej tętnicy płucnej na wzrost ryzyka krwotoku przedstawiono graficznie na rycinach 6 a i b (ryciny 6 a i b).

Jedno z najbardziej obszernych randomizowanych badań [38] dotyczyło znaczenia brachyterapii jako czynnika zwiększającego ryzyko krwotoku w grupie leczonej metodą skojarzonej radioterapii: teleradioterapii i brachyterapii. 938 chorych pierwotnie leczono metodą skojarzoną, z tej grupy 101 chorych (10,8%) zmarło z powodu nasilonego krwotoku. Częstość wystąpienia krwotoku była ściśle związana z wielkością dawki frakcyjnej brachyterapii. Autorzy stwierdzili, że łączenie teleradioterapii i brachyterapii w leczeniu pierwotnego niedrobnokomórkowego raka płuca nie prowadzi do wzrostu ryzyka nasilonych krwotoków w porównaniu z wyłączną teleradioterapią przy zastosowaniu dawki frakcyjnej HDR wielkości 7,5 lub 10 Gy. Ryzyko wzrasta natomiast znacząco (aż do 47,8%) po zastosowaniu dawki frakcyjnej 15 Gy lub wyższej. Występowanie krwotoków zebrane z prac różnych autorów przedstawiono w tabeli VII, natomiast częstość innego powikłania – przetok – w tabeli VIII. Przetoki tchawiczoprzełykowe, oskrzelowo-przełykowe, oskrzelowo-śródpiersiowe i tchawiczonaczyniowe są niebezpiecznym powikłaniem przebiegu raka tchawicy i płuca. Podobnie jak w przypadku krwotoków wśród przyczyn rozwoju przetok wymienia się zarówno następstwa progresji nowotworu naciekającego sąsied-



nie narządy jak i skutki wysokiej dawki promieniowania. Jednocześnie przyczyny ich rozwoju nie można jednak ustalić.

### Podsumowanie

Brachyterapia wykazuje szereg zalet w porównaniu z teleradioterapią paliatywną [12,17,19,26,41,64,69]. W przypadku teleradioterapii czas leczenia wynosi średnio od 4 do 6 tygodni, natomiast w przypadku brachyterapii czas ten jest znacznie krótszy (od leczenia w ciągu jednego dnia do 2- 3 tygodni). W brachyterapii niewielkie znaczenie mają radiobiologiczne procesy naprawcze zachodzące w tkankach po napromienianiu, mamy lepszy rozkład dawki, mniejszą leczoną objętość tkanek, szybki spadek dawki promieniowania wraz z kwadratem odległości od źródła podwyższający współczynnik terapeutyczny (większa dawka na obszar zmiany, mniejsza na sąsiadujące narządy), lepszą ochronę tkanek zdrowych – narządów krytycznych. Leczenie metodą brachyterapii jest bardziej ekonomiczne: czas hospitalizacji pacjenta w trakcie teleradioterapii jest dłuższy, brachyterapia może być najczęściej przeprowadzona ambulatoryjnie, co wpływa na większy komfort leczenia dla pacjenta, możemy leczyć większą liczbę chorych (mniejszą frakcji leczenia), mamy krótszy czas oczekiwania na rozpoczęcie leczenia. Brachyterapia HDR jako samodzielne leczenie paliatywne zmniejsza nasilenie duszności i tym samym poprawia jakość życia u zdecydowanej większości chorych na raka tchawicy i płuca. Obiecujące są również wyniki leczenia w wybranych grupach chorych kwalifikowanych do leczenia radykalnego, jednak liczba chorych kwalifikowanych do takiego leczenia pozostaje niewielka.

### Piśmiennictwo:

1. **Ardiet J.M., Pommier P., Coquard R. et al.:** Curative irradiation for limited non small cell lung cancer with exclusive high dose rate brachytherapy (Abstr.). *Radiother. Oncol.* 1994, 31, (Suppl. 1), 46.
2. **Aygun M., Weiner S., Scariato A. et al.:** Treatment of non-small cell lung cancer with external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992, 23, 127.
3. **Barber P., Stout R.:** High dose rate endobronchial brachytherapy for the treatment of lung cancer: current status and indications. *Thorax* 1996, 51, 345.
4. **Bedwinek J., Petty A., Bruton C.:** The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic endobronchial recurrence of previously irradiated bronchogenic carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991, 22, 23.
5. **Boedker A., Hald A., Kristensen D.:** A method for selective endobronchial and endotracheal irradiation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982, 84, 59.
6. **Burt M.E., Pomerantz A.H., Bains M.S. et al.:** Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. *Surg. Clin. N. Am.* 1987, 67, 987.
7. **Burt P.A., O'Driscoll B.R., Notley H.M. et al.:** Intraluminal irradiation for the palliation of lung cancer with high dose rate microelectron. *Thorax* 1990, 45, 765.
8. **Chang L.L., Horvath J., Peyton W. et al.:** High dose rate afterloading intraluminal brachytherapy in malignant airway obstruction of lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994, 28, 589.
9. **Cotter G.W., Lariscy C., Ellingwood K.E. et al.:** Inoperable endobronchial obstructing lung cancer treated with combined endobronchial and external beam irradiation: a dosimetric analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993, 27, 531.
10. **Delclos M.E., Komaki R., Morice R.C. et al.:** Endobronchial brachytherapy with high-dose-rate remote afterloading for recurrent endobronchial lesions. *Radiology* 1996, 201, 279.
11. **Dosoretz D.E., Katin M.J., Blitzer P.H. et al.:** Medically Inoperable Lung Carcinoma: The Role of Radiation Therapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 1996, 6, 98.
12. **Erickson B., Wilson J.F.:** Clinical indications for brachytherapy. *J. Surg. Oncol.* 1997, 65, 218.
13. **Fleishman E.H., Kaagan A.R., Streeter O.E. et al.:** Iodine-125 interstitial brachytherapy in the treatment of carcinoma of the lung. *J. Surg. Oncol.* 1992, 49, 25.
14. **Furuta M., Tsukiyama I., Ohno T. et al.:** Radiation therapy for roentgenographically occult endobronchial carcinoma by external beam irradiation and endobronchial high dose rate brachytherapy. *Lung Cancer* 1999, 25, 183.
15. **Fuwa N., Ito Y., Kato E. et al.:** The role of endobronchial irradiation as a curative therapy. *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 1997, 9, 55.
16. **Fuwa N., Matsumoto A., Kamata M. et al.:** External Irradiation and Intraluminal Irradiation using Middle-Dose-Rate Iridium In Patients with Roentgenographically Occult Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001, 49, 965.
17. **Gaspar L.E.:** Brachytherapy in lung cancer. *J. Surg. Oncol.* 1998, 67, 60.
18. **Gauwitz M., Ellerbroek N., Komaki R. et al.:** High dose endobronchial irradiation in recurrent bronchogenic carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992, 23, 397.
19. **The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy.** Gerbaulet A., Potter R., Mazon J.-J., Meertens H., Van Limbergen E. (eds). ESTRO, Bruksela 2002.
20. **Gollins S.W., Ryder W.D.J., Burt P.A. et al.:** Massive haemoptysis death and other morbidity associated with high dose rate intraluminal brachytherapy for carcinoma of the bronchus. *Radiother. Oncol.* 1996, 39, 105.
21. **Gustafson G., Vincini F., Freedman L. et al.:** High dose rate endobronchial brachytherapy in the management of primary and recurrent bronchogenic malignancies. *Cancer* 1994, 75, 2345.
22. **Harms W., Latz D., Becker H. et al.:** Treatment of Primary Tracheal Carcinoma. *Strahlenther. Onkol.* 2000, 76, 22.
23. **Harms W., Schraube P., Becker H. et al.:** Effect and toxicity of endoluminal high-dose-rate (HDR) brachytherapy in centrally located tumors of the upper respiratory tract. *Strahlenther. Onkol.* 2000, 176, 60.
24. **Hennequin C., Tredaniel J., Chevre S. et al.:** Predictive factors for late toxicity after endobronchial brachytherapy: A multivariate analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998, 42, 21.
25. **Hilaris B.S., Martini N., Wong G.Y. et al.:** Treatment of superior sulcus tumor (Pancoast tumor). *Surg. Clin. North. Am.* 1987, 67, 965.
26. **Hilaris B.S., Mastoras D.A.:** Contemporary brachytherapy approaches in non-small cell lung cancer. *J. Surg. Oncol.* 1998, 69, 258.
27. **Hilaris B.S., Nori D., Martini N.:** Intraoperative radiotherapy in stage I and II lung cancer. *Semin. Surg. Oncol.* 1987, 3, 22.
28. **Hilaris B.S., Nori D., Martini N.:** Results of radiation therapy in stage I and II unresectable non-small cell lung cancer. *Endocuriether. Hypertherm. Oncol.* 1986, 2, 151.
29. **Hilaris B.S., Nori D., Beattie E.J. Jr. et al.:** Value of perioperative brachytherapy in the management of non-ot cell carcinoma of the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983, 9, 1161.
30. **Huber R.M., Fischer R., Hautmann H. et al.:** Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997, 38, 533.
31. **Huber R.M., Fischer R., Hautmann H.:** Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors. A prospective, randomized comparison of two fractionation schedules. *Chest* 1995, 107, 463.
32. **Jacobson M.J., LoCicero J.:** Endobronchial treatment of lung carcinoma. *Chest* 1991, 100, 838.
33. **Kasprowicz A., Łyczek J., Kulik A. i wsp.:** Paliatywna jednofrakcyjna brachyterapia HDR w leczeniu zaawansowanego miejscowo raka oskrzeli. *Nowotwory* 1999, 49, 35.
34. **Kelly J.F., Delclos M.E., Morice R.C. et al.:** High-Dose-Rate endobronchial Brachytherapy effectively palliates symptoms due to airway tumors: the 10-year M.D. Anderson Cancer Center experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 48, 697.
35. **Khanavakar B., Stern P., Alberti W., Nakhosteen J.A.:** Complications associated with brachytherapy alone or with laser in lung cancer. *Chest* 1991, 105, 1062.
36. **Kohek P.H., Pakish B., Glanzer H.:** Intraluminal irradiation in the treatment of malignant airway obstruction. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1994, 20, 674.
37. **Langendijk H., de Jong J., Tjwa M. et al.:** External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother. Oncol.* 2001, 58, 257.
38. **Langendijk J.A., Tjwa M.K.T., de Jong J.M.A. et al.:** Massive haemoptysis after radiotherapy in inoperable non-small cell lung carcinoma: is endobronchial brachytherapy really a risk factor? *Radiother. Oncol.* 1998, 49, 175.
39. **Macha H.N., Koch K., Stadler M. et al.:** The therapeutic possibilities of the combination of laser resection and the afterloading technique as seen by the endoscopist. *Tumor. Diagn. Ther.* 1986, 7, 39.
40. **Macha H.N., Wahlers B., Reichle C., von Zwehl D.:** Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: ten years experience with iridium-192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients. *Lung* 1995, 173, 271.
41. **Makarewicz R. (red.):** Brachyterapia HDR, Via Medica, Gdańsk 2004.
42. **Makarewicz R., Czechowicz W., Terlikiewicz J.:** Wstępna ocena skuteczności paliatywnej brachyterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory* 1995, 45, 260.
43. **Mantz C.A., Dosoretz D.E., Rubenstein J.H. et al.:** Endobronchial brachytherapy and optimization of local disease control in medically inoperable non-small cell lung carcinoma: A matched-pair analysis. *Brachytherapy* 2004, 3, 183.
44. **Marsiglia H., Baldeyrou P., Lartigau E. et al.:** A high-dose-rate brachytherapy as sole modality for early stage endobronchial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 20, 665.
45. **Mehta M., Peteret D., Chosy L. et al.:** Sequential comparison of low dose rate and hyperfractionated high dose rate endobronchial radiation for malignant airway occlusion. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992, 23, 133.
46. **Mehta M.P., Shahabi S., Jarjour N.N., Kinsella T.I.J.:** Endobronchial irradiation for malignant airway obstruction. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989, 17, 847.
47. **Micke O., Prott F.J., Schäfer U. et al.:** Endoluminal HDR brachytherapy as a palliative treatment of patients with recurrent previously irradiated non-small cell lung carcinoma. *Strahlenther. Onkol.* 1995, 171, 554.
48. **Miller J.I. Jr., Philips T.W.:** Neodymium: YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 1990, 50, 190.
49. **Mornex F., Coquard R., Danhier S. et al.:** Role of radiation therapy in the treatment of primary tracheal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998, 41, 299.
50. **Nag S., Kelly J.F., Horton J.L. et al.:** The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of carcinoma of the lung. *Proceedings of the 42nd Annual ASTRO Meeting*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 48, 328.
51. **Nori D., Allison R., Kaplan B. et al.:** High dose rate intraluminal irradiation in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1993, 104, 1006.
52. **Okamoto Y., Murakami M., Yoden E. et al.:** Reirradiation for locally recurrent lung cancer previously treated with radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002, 52, 390.
53. **Ornadel D., Duchesne G., Wall P. et al.:** Defining the roles of high dose rate endobronchial brachytherapy and laser resection for recurrent bronchial malignancy. *Lung Cancer* 1997, 16, 203.
54. **Percapio B., Price J.C., Murphy P. et al.:** Endotracheal irradiation of adenoid cystic carcinoma of the trachea. *Radiology* 1978, 128, 209.
55. **Perol M., Caliandro R., Pommier P. et al.:** Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high-dose rate brachytherapy. Results of a pilot study. *Chest* 1997, 111, 1417.

56. Reddi R.P., Marbach J.C.: HDR remote afterloading brachytherapy of carcinoma of the lung. *Selectron. Brachyther. J.* 1992, 6, 21.
57. Roach III M., Leidholdt E.M., Tatera B.S. et al.: Endobronchial radiation therapy (EBBT) in the management of lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990, 18, 1449.
58. Saito M., Yokoyama A., Kurita Y. et al.: Treatment of roentgenographically occult endobronchial carcinoma with external beam radiotherapy and intraluminal LDR brachytherapy. A second report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 47, 673.
59. Schedel H., Rohloff R., Huber R.M. et al.: Endoluminale Bestrahlung mit dem HDR-Iridium-192-Afterloading-Verfahren bei tracheobronchialen Tumoren. *Strahlenther. Oncol.* 1988, 164, 202.
60. Schraube P., Latz D., Wannemacher M.: Treatment of primary squamous cell carcinoma of the trachea: the role of radiation therapy. *Radiother. Oncol.* 1994, 33, 254.
61. Schray M.F., Martinez A., McDougall J.C.: Malignant airway obstruction: management with temporary intraluminal brachytherapy and laser treatment. *Endocuriether. Hypertherm. Oncol.* 1985, 1, 237.
62. Seagren S.L., Harrell J.H., Horn R.A.: High dose rate intraluminal irradiation in recurrent endobronchial carcinoma. *Chest* 1985, 88, 810.
63. Skowronek J., Adamska K., Zwierzchowski G. et al.: Treatment of Advanced Lung Cancer by External Beam Radiotherapy and High Dose Rate (HDR) Brachytherapy. *Rep. Pract. Oncol. Radioth.* 2001, 2, 99.
64. Skowronek J., Adamska K., Zwierzchowski G. et al.: High Dose Rate brachytherapy in the management of advanced lung cancer - comparison of different doses. *Rep. Pract. Oncol. Radioth.* 2002, 7, 109.
65. Skowronek J., Piotrowski T., Ramlau R. et al.: The Repeated Use of High Dose Rate Brachytherapy to palliate symptomatic recurrence of lung cancer, *Rep. Pract. Oncol. Radioth.* 2003, 4, 127.
66. Skowronek J., Piotrowski T., Mlynarczyk W., Ramlau R.: Advanced tracheal carcinoma - a therapeutic significance of HDR brachytherapy in palliative treatment, *Neoplasma* 2004, 51, 313.
67. Speiser B., Spratling L.: Intermediate dose rate remote afterloading brachytherapy for intraluminal control of bronchogenic carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990, 18, 1443.
68. Speiser B.L., Spratling L.: Radiation bronchitis and stenosis secondary to high dose rate endobronchial irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993, 25, 589.
69. Speiser B.L., Spratling L.: Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993, 25, 5797.
70. Stephens K.E. Jr., Wood D.E.: Bronchoscopic management of central airway obstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000, 119, 289.
71. Stout R., Barber P.V., Burt P.A. et al.: Intraluminal brachytherapy in bronchial carcinoma. *Br. J. Radiol.* 1990, 63, 16 (abstract).
72. Sutedja G., Baris G., van Zadwijk N., Postmus P.E.: High-dose rate brachytherapy has a curative potential in patients with intraluminal squamous cell lung cancer. *Respiration* 1993, 61, 167-168.
73. Sutedja G., Baris G., Schaake-Koning C., van Zadwijk N.: High dose rate brachytherapy in patients with local recurrences after radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992, 24, 551.
74. Taulelle M., Chauvet B., Vincent P. et al.: High dose rate endobronchial brachytherapy: Results and complications in 189 patients. *Eur. Respir. J.* 1998, 11, 162.
75. Tredaniel J., Hennequin C., Zalcman G. et al.: Prolonged survival after high-dose rate endobronchial radiation for malignant airway obstruction. *Chest* 1994, 105, 767.
76. Villanueva A.G., Lo T.C., Beamis J.F. Jr.: Endobronchial brachytherapy. *Clin. Chest. Med.* 1995, 16, 445.
77. Yang K.Y., Chen Y.M., Huang M.H. et al.: Revisit of primary malignant neoplasms of the trachea: clinical characteristics and survival analysis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1997, 27, 305.
78. Zajac A.J., Kohn M.L., Heiser D., Peters J.W.: High-dose-rate intraluminal brachytherapy in the treatment of endobronchial malignancy. *Radiology* 1993, 187, 571.