

Brachyterapia raka płuca w Wielkopolskim Centrum Onkologii

Magda Kubaszewska, Janusz Skowronek, Witold Młynarczyk

Wstęp

Rak płuca pozostaje dużym wyzwaniem terapeutycznym dla współczesnej onkologii. Wynika to z wielu faktów, przede wszystkim z nadal rosnącej zachorowalności i umieralności, rozpoznawania choroby w wyższym stadium zaawansowania klinicznego (ok. 70% chorych – choroba miejscowo zaawansowana i uogólniona) oraz częstego jej występowania w populacji chorych w starszym wieku (ok. 50% to osoby powyżej 65. roku życia, a 30% ok. 70. roku życia), niejednokrotnie obciążonych dodatkowymi schorzeniami pulmonologicznymi i kardiologicznymi. Wszystko to sprawia, że mniej chorych może być poddanych leczeniu o założeniu radykalnym. Ze względu na to istotnym elementem postępowania terapeutycznego w raku płuca jest leczenie paliatywne, którego główny cel stanowi poprawa jakości życia przez zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą.

W zaawansowanym raku płuca obserwuje się takie dolegliwości, jak duszność, kaszel, krwioplucie, stany zapalne płuc czy uczucie zmęczenia, które w sposób bardzo znaczący obniżają jakość życia chorego i jego rodziny. Mogą one wiązać się z progresją choroby podstawowej, powstać jako niepożądane działanie leczenia onkologicznego lub pojawić się w wyniku zaburzeń biochemicznych i metabolicznych. Przyczyną dolegliwości wywołanych zaawansowanym rakiem płuca jest bardzo często obturacja drzewa tchawiczo-oskrzelowego przez masę guza. Szybką poprawę kliniczną powoduje zwykle usunięcie przeszkody wewnątrzoskrzelowej lub zahamowanie jej wzrostu.

Brak poprawy wyników leczenia raka płuca skłania do poszukiwania nowych sposobów leczenia oraz oceny jego wyników zarówno w aspekcie klinicznym, jak i w ocenie tolerancji choroby i jej leczenia przez samego chorego, co przyjęto określać jako tzw. jakość życia uwarunkowaną aktualnym stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life* – HRQL). W ostatnich latach jedną z najbardziej skutecznych metod leczenia zaawansowanego raka płuca – powodującą ustąpienie lub zmniejszenie objawów ze strony układu oddechowego i poprawę komfortu życia chorego – stała się brachyterapia HDR (ang. *high dose rate brachytherapy* – BT-HDR).

Wskazaniem do zastosowania tej metody radioterapii jest lokalizacja nowotworu wewnątrzoskrzelowo, obecność objawów klinicznych związanych z obturacją drzewa oskrzelowego. Spełnia ona podstawowe założenia leczenia paliatywnego – szybki efekt terapeutyczny (zmniejszenie/ustąpienie dolegliwości związanych z chorobą, poprawa jakości życia, niski odsetek powikłań), krótki czas oczekiwania i leczenia chorych, brak konieczności hospitalizacji. W niektórych przypadkach jest leczeniem z wyboru; dotyczy to zwłaszcza chorych w złym stanie sprawności i w zaawansowanym stadium klinicznym, gdzie stanowi formę leczenia ratunkowego. Brachyterapia HDR znajduje również zastosowanie jako metoda leczenia radykalnego, której podstawowym celem jest zwiększenie prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia. Najczęściej stanowi element leczenia skojarzonego z teleradioterapią w rakach płuca zdyskwalifikowanych z różnych przyczyn z leczenia chirurgicznego.

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie:

- zasad ogólnych BT-HDR stosowanej w raku płuca,
- wskazań do leczenia o założeniu radykalnym i paliatywnym,
- wyników leczenia na podstawie analizy grupy chorych leczonych w Zakładzie Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii.

Materiał i metody

W okresie od maja 1999 r. do końca grudnia 2005 r. w Wielkopolskim Centrum Onkologii metodą BT-HDR leczono 1036 chorych na raka płuca i tchawicy. Średni wiek wynosił 62,6 roku (27–88 lat). Większość chorych kwalifikowana była do leczenia z powodu nasilonej duszności. Kwalifikacje do leczenia obejmowały: leczenie radykalne samodzielne (15 chorych), leczenie radykalne skojarzone z teleradioterapią (70), leczenie paliatywne samodzielne (460), skojarzone z teleradioterapią (199), skojarzone z chemioterapią (146), skojarzone z teleradioterapią i chemioterapią (66). Chorych poddano obserwacji klinicznej, endoskopowej oraz

radiologicznej. Analizie poddano stopień ustępowania objawów klinicznych (duszność, kaszel, krwioplucie), stopień remisji guza, cechy niedodmy, kontrolę miejscową i przeżycia całkowite.

Kryteria ogólne włączenia do leczenia obejmowały:

- obecny guz wewnątrzoskrzelowy w badaniu bronchoskopowym, potwierdzony w badaniu histopatologicznym,
- występowanie objawów klinicznych związanych z obturacją wewnątrzoskrzelową (kaszel, duszność, krwioplucie, niedodma, stany zapalne płuc),
- brak przeciwwskazań do wykonania bronchoskopii,
- zgodę pacjenta,
- wyczerpanie innych możliwości postępowania onkologicznego.

Kryteriami wyłączenia z leczenia były:

- guz zlokalizowany w części obwodowej płuca,
- guz Pancosta,
- ucisk oskrzela, tachycja z zewnątrz,
- przeciwwskazania do bronchoskopii.

Wskazania do leczenia radykalnego (<5% analizowanej grupy chorych):

- podwyższenie dawki po teleradioterapii, *boost*, T1-2 N0-1 M0 – celem zwiększenia prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia, a przed teleradioterapią – celem upowietrzenia płuca, ustalenia stopnia zaawansowania oraz zmniejszenia pól z teleradioterapii,
- samodzielna brachyterapia, T1-2 N0 M0 – chorzy z guzami potencjalnie resekcyjnymi, na ogół o średnicy do 2 cm, u których nie można przeprowadzić leczenia chirurgicznego lub teleradioterapii z innych powodów niż zaawansowanie guza,
- leczenie uzupełniające (z teleradioterapią lub bez) po zabiegu – brachyterapia może odgrywać dużą rolę w przypadku zmian pierwotnie leczonych operacyjnie, w których nie zachowano odpowiedniego marginesu cięcia w kikucie oskrzela.

Wskazania do leczenia paliatywnego (>95% chorych – zdecydowana większość chorych):

- wznowa wewnątrzoskrzelowa po uprzedniej teleradioterapii,
- przerzuty innych nowotworów z komponentą wewnątrzoskrzelową,
- zaawansowany rak niedrobnokomórkowy płuca z komponentą wewnątrzoskrzelową,
- rak drobnokomórkowy płuca po wyczerpaniu skuteczności chemo- i/lub radioterapii, w przypadku uciążliwych dolegliwości związanych z obturacją wewnątrzoskrzelową.

Wyniki

W przypadku chorych leczonych radykalnie (samodzielna BT-HDR) uzyskano całkowitą remisję guza (CR) u 100% chorych. Czas trwania kontroli miejscowej guza (LC) wynosił średnio 19,7 mies., czas przeżycia (OS) średnio 21,2 mies.

Chorzy leczeni radykalnie w skojarzeniu z teleradioterapią: CR – 48,5%, odpowiedź częściowa (PR) – 32,1%, brak danych u 19,4 %; LC – średnio 8,4 mies., OS średnio 10 mies.

Chorzy leczeni paliatywnie metodą BT-HDR skojarzonej z teleradioterapią i/lub chemioterapią: CR – 13,4%, PR – 65,6%, brak odpowiedzi (NR) – 17,7%, progresja 3,4%, LC – 5,7 mies., OS – 8,27 mies.

Chorzy leczeni paliatywnie metodą samodzielnej brachyterapii: CR – 3,8%, PR – 69,1%, NR – 23,8%, progresja 2,4%, LC – 5,2 mies., OS – 8,1 mies.

Wyniki remisji podano dla pierwszego badania kontrolnego po 4 tyg. od zakończenia leczenia.

Dyskusja

Brachyterapia (gr. *brachy* – z bliska) to jedna z metod radioterapii nowotworów. Wykorzystuje się w niej energię fotonów lub cząstek pochodzącą z rozpadu izotopów promieniotwórczych umieszczonych w guzie lub w jego bezpośrednim sąsiedztwie. Prawidłowa aplikacja źródła promieniotwórczego umożliwia podanie wysokiej dawki promieniowania w obrębie tkanek nowotworu przy równoczesnym szybkim jej spadku poza leczonym obszarem.

Brachyterapia HDR jest metodą stosowaną z wyboru w leczeniu raka płuca ze względu na krótki czas leczenia, wysoki odsetek unieszkodliwionych komórek i pełną odtwarzalność objętości napromienianej (dobra stabilizacja aplikatorów). Stanowi leczenie ambulatoryjne, co umożliwia ograniczenie kosztów leczenia i zwiększenie liczby dziennie leczonych chorych. Pozwala na szybkie uzyskanie poprawy komfortu leczenia w stosunku do innych metod radioterapii. Cechuje ją ograniczony zasięg aktywności skutecznej (dawka lecząca akceptowana do 2 cm od osi przesuwu źródła). Przeprowadzenie leczenia metodą BT-HDR wymaga odpowiedniego zaplecza diagnostyczno-terapeutycznego (przygotowanie, zaplanowanie – komputerowy system planowania, i przeprowadzenie leczenia – pomieszczenie o wysokiej osłoności, bunkier). Brachyterapia HDR jest procedurą interdyscyplinarną, w przeprowadzenie której zaan-

gazowany jest obok radioterapeuty także fizyk oraz nierzadko pulmonolog.

Zabiegi brachyterapii wewnątrzoskrzelowej wykonuje się w znieczuleniu miejscowym przy wykorzystaniu bronchofiberoskopu. W trakcie bronchofiberoskopii, w drzewie tchawiczo-oskrzelowym, w miejscu zajęтым przez guz nowotworowy umieszcza się najczęściej jeden lub więcej aplikatorów do brachyterapii. Następnie bronchoskop usuwa się i ponownie wprowadza celem oceny położenia aplikatora. Kolejnym etapem jest umieszczenie w aplikatorze markera i wykonanie zdjęcia RTG, aby zweryfikować obszar do naświetlania. Obszar do napromieniania ustala się na podstawie oceny wielkości i umiejscowienia guza w trakcie bronchoskopii oraz po analizie wcześniej wykonanych radiologicznych badań diagnostycznych (zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, tomografia komputerowa klatki piersiowej). Obecnie do BT-HDR wykorzystywana jest aparatura firmy Nucletron (microselectron HDR) zawierająca izotop promieniotwórczy Irydu 192 o pierwotnej nominalnej aktywności 370 GBq (10 Ci). W metodzie tej do wszystkich założonych aplikatorów wprowadza się pojedynczy izotop, umiejscawiany na podstawie zaplanowanego wcześniej obszaru do leczenia. Plan leczenia przygotowywany jest za pomocą komputerowych systemów planowania leczenia, będących integralną częścią aparatury. Izotop przesuwa się wzdłuż osi aplikatora na zaplanowaną odległość, która odpowiada w przybliżeniu rozmiarom guza z odpowiednim marginesem (najczęściej 1–2 cm proksymalnie i dystalnie od guza). Dawkę podaną choremu specyfikuje się w odległości najczęściej 0,5–1 cm od osi przesuwu źródła. Stosowane są różne metody frakcjonacji dawki oraz wielkość dawki frakcyjnej.

Najczęściej stosowany schemat, przyjęty także w Wielkopolskim Centrum Onkologii, to 3 x 7,5 Gy w odstępie co tydzień lub 1 x 10 Gy jako dawka jednorazowa. Wybór schematu frakcjonacji zależy od takich parametrów, jak ogólny stan zdrowia, stopień obturacji wewnątrz drzewa tchawiczo-oskrzelowego i wielkość dotychczasowej dawki z radioterapii.

Wtórna obturacja w drzewie tchawiczo-oskrzelowym na tle pierwotnego nowotworu płuca lub wznowy miejscowej występuje często i wpływa istotnie na pogorszenie jakości życia chorych. W leczeniu guza powodującego niedrożność oskrzeli obok radioterapii wykorzystuje się również inne metody, takie jak laseroterapia, krioterapia czy implantacja stentu. Istnieje także możliwość zastosowania leczenia skojarzonego. Leczenie radiote-

rapią – w przeciwieństwie do pozostałych metod – wpływa przede wszystkim na dynamikę wzrostu guza, dając możliwość zahamowania jego wzrostu.

Wnioski

Podsumowując, BT-HDR w raku płuca znajduje obecnie zastosowanie przede wszystkim jako metoda leczenia paliatywnego, choć może być stosowana w leczeniu radykalnym (samodzielnie lub w skojarzeniu z teleradioterapią i/lub chemioterapią), ale wymaga to starannej kwalifikacji do leczenia. Umożliwia zastosowanie innych metod leczenia (ustąpienie głównych dolegliwości spowodowanych obturacją drzewa oskrzelowego), co może wpłynąć na okres przeżycia. Jest leczeniem możliwym do zastosowania w warunkach ambulatoryjnych (krótki czas leczenia, brak konieczności hospitalizacji, krótszy czas oczekiwania na rozpoczęcie leczenia) oraz zmniejsza ryzyko powikłań ze strony zdrowych tkanek u chorych uprzednio napromienianych (lepszy współczynnik terapeutyczny).

lek. med. Magda Kubaszewska

dr hab. n. med. Janusz Skowronek

Zakład Brachyterapii

Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

kierownik Zakładu dr hab. n. med. Janusz Skowronek

prof. UM dr hab. n. med. Witold Młynarczyk

Zakład Brachyterapii

Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

kierownik Zakładu dr hab. n. med. Janusz Skowronek

Klinika Ftyzjopneumonologii

Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

kierownik Katedry i Kliniki prof. UM dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel