

## Brachyterapia w leczeniu raka dna jamy ustnej

### Brachytherapy in the treatment of the floor of the mouth cancer

<sup>1</sup> Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup> Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

#### Streszczenie

**Cel pracy.** Teleradioterapia i brachyterapia są metodami z wyboru, stosowanymi w leczeniu raka dna jamy ustnej. Poniżej prezentujemy dane potwierdzające skuteczność brachyterapii HDR i PDR w leczeniu pacjentów w różnych klinicznych stadiach zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji TNM.

**Materiał i metody.** Badania obejmują grupę 73 pacjentów (61 mężczyzn i 12 kobiet), którzy zostali poddani leczeniu HDR-BT i PDR-BT w Wielkopolskim Centrum Onkologii w latach 2001–2005, w wieku 38–79 (średnia 57,1).

**Wyniki.** W I grupie 9 pacjentów zmarło w przeciągu 12 miesięcy, jednakże w pozostałych przypadkach zaobserwowano całkowitą remisję (CR). Średni okres przeżywalności dla pacjentów paliatywnych wynosił 7,9 miesięcy. Po 4 tygodniach w grupie I całkowitą remisję zauważono w 87%, częściową remisję (PR) w 8,7% oraz brak remisji (NR) w 4,3%; odpowiednio w grupie II – 22,7%, PR – 54,5%, NR – 18,2% oraz dodatkowo progresja wystąpiła w 4,6%. Wysoka dawka miejscowa nie spowodowała zwiększenia częstotliwości występowania powikłań, chociaż u wszystkich pacjentów obserwowano miejscowe zaczerwienienie.

**Wnioski.** HDR i PDR brachyterapia są efektywną częścią leczenia skojarzonego u pacjentów z rakiem dna jamy ustnej. W leczeniu paliatywnym brachyterapia może być leczeniem z wyboru u pacjentów poddanych wcześniej teleradioterapii.

**Słowa kluczowe:** rak dna jamy ustnej, teleradioterapia, brachyterapia, dawka frakcyjna.

#### Abstract

**Objectives.** For floor of the mouth cancer, due to its rapid growth and localization, surgical treatment is a limited option. External beam radiotherapy (EBRT) and brachytherapy are the treatment of choice. The purpose of this work was to present data on the survival and effectiveness of HDR and PDR brachytherapy (HDR – BT, PDR – BT) treatment in a group of patients with different clinical stages of cancer based on the TNM classification.

**Material and methods.** The study involved 73 patients (61 men, 12 women) which had undergone HDR – BT and PDR – BT treatment in GCC in 2001–2005. Ages ranged from 38 to 79, median – 57.1.

**Results.** In the first group of patients 9 of 43 died within 12 months of follow-up. Four weeks after the end of the treatment complete remission (CR) was seen in 87.0%, partial remission (PR) in 8.7% and no remission (NR) in 4.3% cases. After 12 months in all the remaining patients we observed complete remission. Median overall survival for palliative care patients was 7.9 months. In this group after 4 weeks CR was found in 22.7 %, PR – in 54.5%, NR – in 18.2% and progression in 4.6% cases. A high local dose did not influence the frequency of complications but in all cases a certain degree of skin erythema was detected.

**Conclusions.** 1. HDR and PDR brachytherapy are an effective combined treatment for patients with floor of the mouth cancer. 2. In palliative treatment brachytherapy can be the treatment of choice in patients previously irradiated with external beam radiotherapy. 3. To confirm the above, a comparative investigation of a larger group of patients is needed.

**Key words:** squamous cell carcinoma, teletherapy, brachytherapy, fractional dose.

#### Wstęp

Rak dna jamy ustnej obok raka języka jest nowotworem, na który, biorąc pod uwagę całą populację ludzką, zapadają w większości mężczyźni – palacze tytoniu. Z danych statystycznych wynika, że ostatnio rejestruje się wzrost zachorowalności na wymienione nowotwory. Według American Brachytherapy Society, zapadalność roczna na raka dna jamy ustnej sięga 28 000 rocznie, z czego 7000 chorych umiera. Ogniskiem pierwotnego rozwoju raka dna jamy ustnej jest obręb leukopla-

kii, miejsce urazu nisko osiadającej protezy, erytroplazja, liszaj płaski i włóknienie podśluzówkowe [1]. Nowotwory złośliwe jamy ustnej różnicują się w zależności od ich pochodzenia tkankowego na nabłonkowe i mezenchymalne. Nowotwory te charakteryzują się szybkim rozrostem i wysoką złośliwością kliniczną [2]. Występuje wzmożona częstotliwość przerzutów do sąsiadujących w okolicy węzłów chłonnych podżuchwowych, podbródkowych szyjnych i węzła leżącego na okostnej żuchwy [1]. Właściwa ocena ogniska no-

wotworu, przeprowadzona na podstawie wywiadu onkologicznego, badania przedmiotowego, badania radiologicznego i badania mikroskopowego, pozwala na podjęcie trafnej decyzji terapeutycznej o dalszym leczeniu pacjenta.

## Cel badań

Celem badań jest potwierdzenie skuteczności zastosowania brachyterapii w leczeniu pacjentów z rakiem dna jamy ustnej.

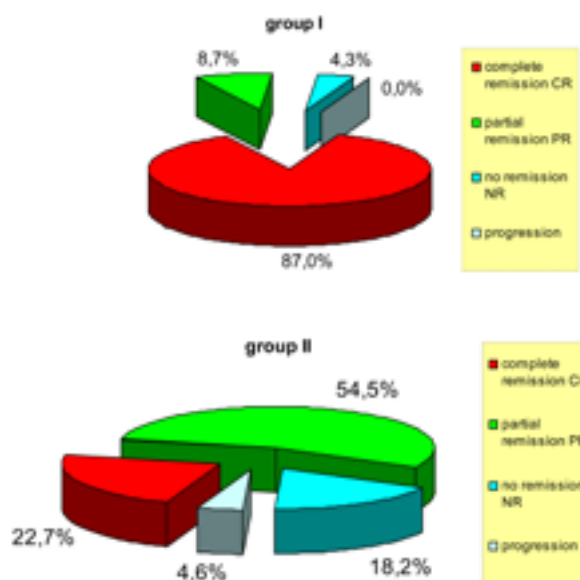
## Materiał i metody

Badania obejmują grupę 73 pacjentów (61 mężczyzn i 12 kobiet), którzy zostali poddani leczeniu brachyterapią HDR-BT i PDR-BT w Wielkopolskim Centrum Onkologii w latach 2001–2005, w wieku 38–79 (średnia 57,1). 62 pacjentów było leczonych przy użyciu brachyterapii HDR, 11 przy użyciu brachyterapii PDR. 28 pacjentów było poddanych leczeniu z uwagi na wznowę po teleradioterapii EBRT (n = 25) oraz po leczeniu chirurgicznym (n = 3). 43 pacjentów było leczonych radykalnie (grupa I), 30 paliatywnie (grupa II). Dwóch pacjentów z grupy I było leczonych BT wyłącznie, pozostałych 41 w połączeniu z teleterapią EBRT. Paliatywni pacjenci najczęściej poddawani byli wyłącznie brachyterapii (n = 20) lub w połączeniu z chirurgią paliatywną (n = 5). Analizę przeprowadzono w okresach po 4 tygodniach, 3, 6 i 12 miesiącach.

## Wyniki

W I grupie 9 pacjentów zmarło w przeciągu 12 miesięcy, jednakże w pozostałych przypadkach zaobserwowano całkowitą remisję (CR). Średni okres przeżywalności dla pacjentów paliatywnych wynosił 7,9 miesięcy. Po 4 tygodniach w grupie I całkowitą remisję zauważono w 87%, częściową remisję (PR) w 8,7% oraz brak remisji (NR) w 4,3%; odpowiednio w grupie II: – 22,7%, PR – 54,5%, NR – 18,2% oraz dodatkowo progresja wystąpiła w 4,6%; co przedstawia zamieszczona poniżej rycina 1. Wysoki wskaźnik procentowej całkowitej remisji guza uzyskany w I grupie ocenianych pacjentów potwierdza, że rak jamy ustnej wcześniej wykryty jest uleczalny. Wraz ze wzrostem stopnia złośliwości nowotworu niestety stopień wyleczalności maleje, co powoduje jego wysoką śmiertelność.

Wysoka dawka miejscowa nie spowodowała zwiększenia częstotliwości występowania powikłań, chociaż u wszystkich pacjentów obserwowano miejscowe zaczerwienienie. Przykłady rozkładu izodoz, otrzymanych w opracowaniu planu leczenia z użyciem systemu planowania 3D PLATO dla raka dna jamy ustnej, przedstawiają poniżej umieszczone fotografie 1 i 2.

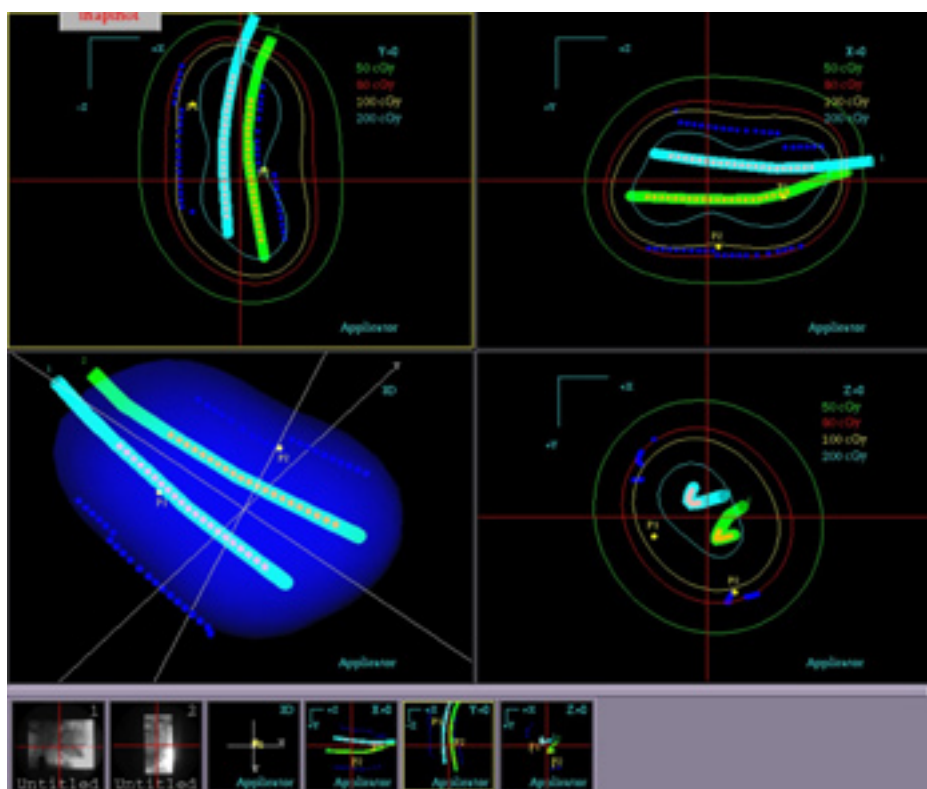


**Rycina 1.** Procentowa ocena wyników leczenia po 4 tygodniach.

**Figure 1.** Percentage evaluation of the treatment results after 4 weeks.

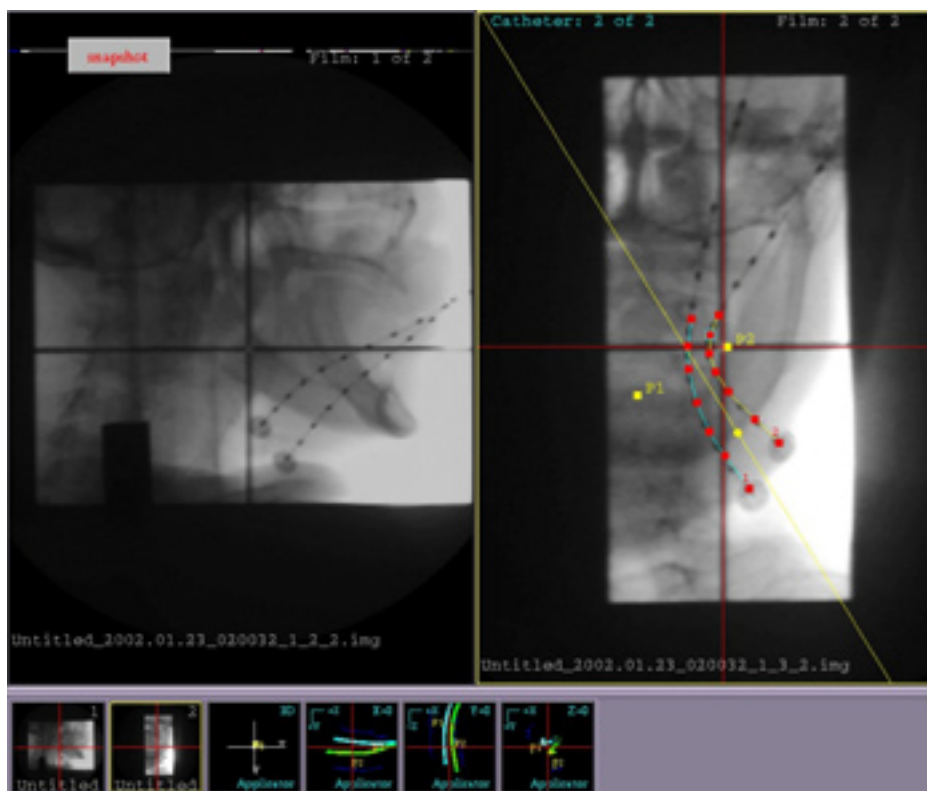
## Omówienie wyników

Wybrana metoda leczenia zdiagnozowanego raka dna jamy ustnej zależy od stopnia zaawansowania nowotworu i jego zróżnicowania. Wśród metod leczenia pozostających do dyspozycji jest chirurgia, chemioterapia, radioterapia w postaci teleterapii i brachyterapii oraz chirurgia rekonstrukcyjna z następującą rehabilitacją. Chirurgia jest metodą skuteczną we wczesnych stadiach zaawansowania. Radioterapia konformalna realizowana jest przy użyciu wiązek zewnętrznych promieniowania jonizującego, generowanych przez akcelerator liniowy przy wysokich energiach. Leczeniem zwykle obejmuje się obszar guza z marginesem, stosując napromienianie wiązkami przez okres 6–7 tygodni. Brachyterapia stosowana przy leczeniu nowotworów głowy i szyi polega na zaimplantowaniu bezpośrednio w obszar guza wybranego radioizotopu i zdeponowaniu w nim energii promieniowania jonizującego. W zależności od wielkości dawki promieniowania podawanej pacjentowi w trakcie leczenia i czasu trwania, wyróżniamy takie techniki leczenia, jak: HDR BT, PDR BT oraz implanty stałe. Brachyterapię możemy też rozdzielić w zależności od sposobu implantacji aplikatorów na: śródkankową, kontaktową czy śróddjamową. Brachyterapia HDR BT podana za pomocą wcześniej zaimplantowanych pustych aplikatorów oparta jest na wprowadzeniu w nie wysokoaktywnego źródła promieniotwórczego i zdeponowaniu w tym miejscu porcji energii promieniowania jonizującego [3, 5]. Aplikatory mogą być zaimplantowane



**Fotografia 1.** Rozkład izodoz otrzymanych po przygotowaniu planu leczenia w systemie planowania 3D PLATO dla raka dna jamy ustnej, widoczne dwa cewniki.

**Picture 1.** Distribution of the isodoses obtained after treatment planning using the 3D PLATO planning system of floor of the mouth cancer- two applicators are visible.



**Fotografia 2.** Obraz RTG dwóch cewników typu single-leader, zaimplantowanych do guza dna jamy ustnej, wewnątrz metalowy marker.

**Picture 2.** X-ray control of two applicators implanted into the tumour in the floor of the mouth- inside RTG marker .

bezpośrednio po zabiegu operacyjnym nałożę guzie i wprowadzeniu w nie źródła promieniotwórczego. Pełne leczenie realizuje się poprzez podanie 7–8 frakcji dawki promieniowania jonizującego. Tym samym, leczenie za pomocą brachyterapii pozostaje samodzielnym leczeniem bez uzupełniającej teleradioterapii.

Stosowanie brachyterapii PDR BT różni się sposobem podania dawki promieniowania w miejsce guza [3, 5]. Kwalifikacje i wskazania do leczenia brachyterapią, między innymi, zawarte są w zaleceniach American Brachytherapy Society [4]. W przypadku ogniska pierwotnego zlokalizowanego w obrębie dna jamy ustnej ograniczenia i zasady leczenia są podobne do opisanych przy raku języka [7, 8, 9, 10, 11].

Wskazania do brachyterapii przy lokalizacji pierwotnej w obrębie dna jamy ustnej:

1. T1–2N0, o średnicy < 30 mm, przy nacieku > 0,5 cm od żuchwy.
2. Przy guzach o grubości powyżej 1 cm wskazana wcześniejsza teleterapia, następnie brachyterapia w formie boostu.
3. Leczenie paliatywne wznowy po teleterapii.

Przeciwwskazania: guz umiejscowiony bliżej niż 0,5 cm od żuchwy, T > 30 mm.

Brachyterapia kontaktowa jest możliwa do zastosowania jedynie przy guzach o grubości do 5 mm, brachyterapia śródtkankowa jest stosowana w pozostałych przypadkach.

Dawki, metody leczenia, frakcjonowanie:

1. W metodzie HDR: leczenie radykalne, samodzielne:
  - T1N0 – 6000 cGy w 10 frakcjach po 600 cGy
  - T2N0 – zmiana < 3 cm, w odległości > 1 cm od żuchwy
  - 6500 cGy w 10 frakcjach
  - boost: gdy grubość nacieku jest powyżej 0,5 cm, wskazana wstępna teleterapia (4500–6000 cGy), następnie brachyterapia HDR (2500–3000 cGy) w 4–6 frakcjach
  - leczenie paliatywne: 5–10 frakcji po 300–500 cGy [3, 8].
2. W metodzie PDR: leczenie radykalne, samodzielne:
  - impuls 50–80 cGy
  - 25–30 impulsów co godzinę
  - 3 fazy leczenia po 2000 cGy, w odstępach cotygodniowych
  - do dawki 6500 cGy (do 130 impulsów)
  - boost: po dawce 4500–6000 cGy, dawka z brachyterapii: 2000–3000 cGy w impulsach po 50 cGy [3, 8, 13, 14, 15, 16, 17].

Podjęta decyzja terapeutyczna o wyborze metody leczenia guza dna jamy ustnej przez lekarza opiera się przede wszystkim na wyniku badania mikroskopowego. Według klasyfikacji TNM podanej przez VICC wyróżniono: Tis – rak przedinwazyjny, T1 – guz o średnicy do 2 cm, T2 – guz do 4 cm, T3 – powyżej 4 cm, T4 – guz na-

ciekający mięśnie języka oraz otaczające tkanki. W klasyfikacji węzłów chłonnych szyi uwzględniono: N0 – okoliczne węzły chłonne klinicznie niezmiennione przerzutowo, N1 – pojedynczy węzeł chłonny o największym wymiarze nieprzekraczającym 3 cm po stronie ogniska pierwotnego, N2 – pojedynczy węzeł chłonny o największym wymiarze ponad 3 cm ale nie większym od 6 cm, N3 – klinicznie przerzutowo zmieniony węzeł o największym wymiarze ponad 6 cm [6, 12].

Z przeprowadzonej analizy badań własnych wynika, że skuteczność leczenia metodą brachyterapii w przypadku raka dna jamy ustnej wyraźnie zależy od stopnia zaawansowania nowotworu oraz połączenia leczenia brachyterapią z leczeniem wiązkami zewnętrznymi – teleradioterapią czy chirurgią. Przeprowadzona analiza wyników leczenia pacjentów w okresie 4 tygodni po zakończeniu procesu leczenia wskazuje, jak wynika z ryciny 1, na podwyższenie skuteczności zastosowania brachyterapii w grupie I. Całkowitą remisję uzyskano aż u 87 procent pacjentów leczonych radykalnie w grupie I. W opisanej grupie leczenie głównie prowadzono w oparciu o połączenie brachyterapii z teleradioterapią, co potwierdza celowość stosowania takiej formy leczenia z uwagi na jej wysoką skuteczność. Niestety w grupie II, u pacjentów leczonych paliatywnie uzyskano remisję zaledwie u 22,7 procent ogółu grupy. Należy brać pod uwagę w tym przypadku wyższy stopień zaawansowania choroby oraz fakt prowadzenia leczenia w większości przy pomocy samodzielnej brachyterapii. Niewątpliwie należy kontynuować badania w celu analizy wpływu zastosowania wyłącznie brachyterapii w leczeniu raka dna jamy ustnej na większej grupie pacjentów.

## Wnioski

HDR i PDR brachyterapia są efektywną częścią leczenia skojarzonego u pacjentów z rakiem dna jamy ustnej. W leczeniu paliatywnym, brachyterapia może być leczeniem z wyboru u pacjentów poddanych wcześniej teleradioterapii.

## Piśmiennictwo

- [1] Hattowska H.: Nowotwory jamy ustnej. Wyd. SANMEDIA, Warszawa 1994, 30–66.
- [2] Kruk-Zagajewska A., Wierzbicka M.: Rak języka i dna jamy ustnej – rozpoznanie i postępy w leczeniu. *Współczesna Onkologia*, 2003; 7 (4): 264–274.
- [3] Skowronek J., Wierzbicka M.: Brachyterapia w leczeniu nowotworów głowy i szyi. *Postępy w chirurgii głowy i szyi*, 2004; 1: 3–14.
- [4] Nag S., Cano E.R., Demanes D.F. et al.: The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001; 50 (5): 1190–1198.
- [5] Jurczyk M.: Leczenie brachyterapią guzów gruczołu piersiowego. *Ginekologia Praktyczna*, 2009; 17 (4): 3–7.
- [6] Kawecki A.: Leczenie zachowawcze chorych na raka jamy ustnej i gardła – współczesne możliwości i perspektywy. *Magazyn Otorinolaryngologiczny*, 2004; IV-VI, tom III, zeszyt 2, no 10.



- [7] Friedrich R.E., Krull A., Hellner D. et al.: Interstitial high-dose rate brachytherapy with iridium-192 in patients with oral squamous cell carcinoma. *J. of Cranio Maxillo-Facial Surg.*, 1995; 23: 238-242.
- [8] The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Gerbaulet A., Potter R., Mazon J.-J., Meertens H., Van Limbergen E. (eds.). ESTRO, Brussels 2002.
- [9] Mazon J.J., Grimard L., Raynal M. et al.: Iridium 192 curietherapy for T1 and T2 epidermoid carcinomas of the floor of mouth. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1990; 18: 1299-1306.
- [10] Pernot M., Hoffstetter S., Peiffert D.: Epidermoid carcinomas of the floor of mouth treated by exclusive irradiation: statistical study of a series of 207 cases. *Radiother. Oncol.*, 1995; 35: 177-185.
- [11] Pernot M., Luporsi E., Hoffstetter S. et al.: Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1997; 37: 577-585.
- [12] Erickson B., Wilson J.F.: Clinical indications for brachytherapy. *J. of Surg. Oncol.*, 1997; 65: 218-226.
- [13] Krull A., Friedrich R.E., Schwarz R. et al.: Interstitial high dose rate brachytherapy in locally progressive or recurrent head and neck cancer. *Anticancer Res.*, 1999; 19: 2695-2697.
- [14] Lapeyre M., Hoffstetter S., Peiffert D. et al.: Postoperative brachytherapy alone for T1-2 N0 squamous cell carcinomas of the oral tongue and floor of mouth with close or positive margins. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000; 48, 37-42.
- [15] Mazon J.J., Gerbaulet A., Simon J.M., Hardiman C.: How to optimize therapeutic ratio in brachytherapy of head and neck squamous cell carcinoma? *Acta Oncol.*, 1998; 37: 583-591.
- [16] Mazon J.J., Noel G., Simon J.M.: Head and neck brachytherapy. *Semin. Radiat. Oncol.*, 2002; 12: 95-108.
- [17] Mazon J.J., Simon J.M., Le Pechoux C. et al.: Effect of dose ratio on local control and complications in definitive irradiation of T1-2 squamous cell carcinomas of mobile tongue and floor of mouth with interstitial 192. *Radiother. Oncol.*, 1991; 21: 39-47.

Adres do korespondencji:  
Katedra Zdrowia Matki i Dziecka  
60-535 Poznań, ul. Polna 33  
tel.: 602 302 185