

Postęp w metodach obrazowania, planowania leczenia oraz systemach stabilizujących pozycję chorego i zapewniających powtarzalność wiązki terapeutycznej sprawił, że radioterapia konformalna (RK) i jej bardziej zaawansowana technologicznie odmiana, jaką jest radioterapia stereotaktyczna (RS), znajdują coraz szersze zastosowanie w leczeniu chorych z pierwotnymi i przerzutowymi guzami wątroby. Zarówno w RK, jak i RS wykorzystuje się szeroki zakres dawek catkowitych i różnorodne sposoby ich frakcjonacji. Wyniki uzyskane za pomocą RK/RS lub w ich skojarzeniu z embolizacją cytotatykami podanymi do tętnicy wątrobowej (ECTW) są lepsze w porównaniu z wynikami uzyskanymi w kontrolnych seriach historycznych, gdzie standardem postępowania była samodzielna ECTW. Obserwacja ta wymaga jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych z randomizacją. Dobre wyniki RK i RS wyrażają się wysokim odsetkiem kontroli miejscowej, dobrym efektem przeciwbólowym (w leczeniu paliatywnym), jak również wysoką – jak na tę sytuację kliniczną – medianą przeżycia leczonych. Najlepsze rokowanie odnotowano u chorych, którym podano wysokie dawki.

Słowa kluczowe: rak wątroby, przerzuty do wątroby, radioterapia.

Rola radioterapii w leczeniu chorych z pierwotnymi i przerzutowymi guzami wątroby

The role of radiation therapy in patients with primary and metastatic liver tumours

Bogdan Gliński, Anna Mucha-Matecka, Jerzy Jakubowicz, Beata Frączek-Błachut

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii
– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Wstęp

Rak wątrobowo-komórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC) jest szóstym co do częstości występowania i stanowi przyczynę zgonu u co trzeciego chorego na nowotwór złośliwy w skali światowej [1]. W Małopolsce w 2002 r. odnotowano 134 nowe zachorowania na HCC [2]. W większości przypadków HCC rozwija się na podłożu marskości, najczęściej związanej z zapaleniem wątroby typu B lub C. Ryzyko wystąpienia HCC u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B jest stukrotnie wyższe w porównaniu z pozostałą populacją. Okres latencji między ekspozycją na działanie wirusa a powstaniem nowotworu wynosi 30–50 lat [3].

Charakter radykalnego postępowania ma resekcja mięszu wątroby z zachowaniem marginesu przynajmniej 0,5–1 cm i wymogiem przeprowadzenia śródoperacyjnego badania ultrasonograficznego oraz usunięciem węzłów chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego. Maksymalna objętość resektowanego mięszu nie może przekroczyć 70–80% masy wątroby. Przeszczep wątroby można wykonać w przypadkach nieresekcyjnych przy zachowaniu zasad UNOS – *United Network for Organs Sharing* (pojedynczy guz o średnicy nie większej niż 5 cm lub 2–3 guzy o średnicy do 3 cm każdy przy braku cech rozsiewu). Odsetek chorych spełniających kryteria kwalifikacji do radykalnego leczenia chirurgicznego nie przekracza 20% [4].

W leczeniu paliatywnym najczęściej stosuje się termoablację z wykorzystaniem hipertermii generowanej prądem o wysokiej częstotliwości (ang. *radiofrequency ablation* – RFA). Najlepsze wyniki osiąga się przy zmianach nieprzekraczających 3 cm w największym wymiarze [5].

Alternatywą dla paliatywnego leczenia chirurgicznego jest chemioterapia, ale nie ma ona znamiennego wpływu na przeżycie chorych, ponadto najbardziej skuteczna jest w połączeniu z miejscowymi metodami leczenia (takimi jak: zabiegi resekcyjne, termoablacja, alkoholizacja, kriodestrukcja, podawanie leków do tętnicy wątrobowej lub embolizacja naczyń guza) [4, 6, 7].

Duże nadzieje na skuteczniejsze postępowanie paliatywne z chorymi na zaawansowanego HCC wiąże się z terapią celowaną (leczenie ukierunkowane molekularnie). Abou-Alfa i wsp. randomizowali chorych do dwóch ramion terapeutycznych. W jednym podawano sorafenib (inhibitor kinaz tyrozynowych o działaniu antyproliferacyjnym i antyangiogennym), w drugim stosowano placebo. Mediany przeżyć wyniosły odpowiednio 10,7 i 7,9 mies. Podkreślić jednak należy, że kryteria kwalifikacji chorych do tego badania były bardzo ostre [8].

Ze względu na anatomię układu naczyniowego wątroba jest jednym z narządów najbardziej zagrożonych rozsiewem. Przenoszenie komórek nowotworowych do mięszu wątroby drogą krążenia wrotnego sprawia, że najczęściej przerzuty do wątroby (PW) dają raki odbyticy, okrężnicy i esicy [9].

Technical advances in tumour imaging, radiation therapy planning and patient's motion management have made possible the evolving role of conformal radiotherapy (CRT) and stereotactic irradiation (STIR) in the treatment of patients with primary and metastatic liver tumours. A variety of doses and fractionation systems have been used in CRT/STIR in combination with other therapies, mainly with transarterial hepatic embolization (TAHE). Outcomes following CRT/STIR alone or CRT/STIR with TAHE appear better than outcomes following similar historical controls or TAHE alone; however, randomized trials are needed to confirm this observation. Excellent local tumour control rates and a promising survival rate with low toxicity are seen using CRT/STIR. The best results are obtained in patients who can be treated with high level doses. In conclusion, radiation therapy of patients with primary and metastatic liver tumours is well tolerated and gives the good results compared to other treatment schedules.

Key words: hepatocellular cancer, hepatic metastases, radiation therapy.

Metody leczenia PW są identyczne jak w przypadku HCC, dodatkowo stosuje się radioimmunoterapię itrem 90 w kompleksie z przeciwciałami przeciwko antygenowi rakowopłodowemu (ang. *carcino-embryonic antigen* – CEA) [10, 11].

Wymienione wyżej metody leczenia charakteryzuje wysoki stopień skomplikowania, mała dostępność, szereg uwarunkowań technicznych oraz uciążliwość dla chorego. Paliatywny w większości przypadków charakter postępowania z chorymi na HCC i PW wymaga, aby było ono proste, nieinwazyjne i minimalnie obciążające. W tym kontekście na szczególną uwagę zasługują teleradioterapia [12, 13].

Radioterapia konformalna

Autorzy francuscy w badaniu fazy II napromieniali 27 chorych dawką całkowitą 66 Gy w 33 frakcjach. Kwalifikacja obejmowała przypadki z pojedynczym guzem nieprzekraczającym średnicy 5 cm lub dwoma ogniskami, których średnica nie przekraczała 3 cm. Spośród 23 chorych poddanych ocenie całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie uzyskano u 20 (87%), mediana przeżycia wyniosła 39 mies. [14]. Seong i wsp. w materiale 158 osób z HCC zajmującym do 2/3 objętości wątroby stosowali dawki całkowite w zakresie 25–60 Gy, przy frakcjonacji dziennej po 1,8 Gy. Autorzy wykazali ścisłą zależność pomiędzy wysokością podanej dawki a uzyskanymi wynikami. Odsetki odpowiedzi na leczenie pacjentów, którzy otrzymali poniżej 40 Gy, 40–50 Gy i powyżej 50 Gy, wyniosły 29%, 69% i 77%, a mediany przeżyć odpowiednio 6, 8 i 13 mies. [15]. Podobną zależność dawka – wynik potwierdzili Park i wsp., którzy podawali 30–55 Gy we frakcjach po 2–3 Gy. Spośród 59 pacjentów napromienianych w ten sposób na leczenie odpowiedziało 39 (66%), 2 lata przeżyło 28 chorych (47%) [16]. Inni autorzy koreańscy uzyskali zbliżone wyniki [17, 18]. Badacze z uniwersytetu w Michigan kojarzyli konformalną hiperfrakcjonowaną radioterapię (1,5 Gy 2 razy dziennie z 6-godzinną przerwą międzyfrakcyjną) z równoczesnym ciągłym wlewem floksurydyny lub fluorodeoksyurydyny (2 mg/kg m.c.) do tętnicy wątrobowej. Całkowita dawka modalna wyniosła 60–75 Gy. Mediana przeżycia wyniosła 15,2 mies., przy czym dla pacjentów, którzy otrzymali 75 Gy lub więcej, wartość ta wyniosła 23,9 mies. w porównaniu z 14,9 mies. dla napromienianych niższą dawką. Różnica ta była statystycznie znamienne ($p < 0,01$) [19, 20]. Zeng i wsp. porównali w dwóch ramionach badania klinicznego obejmującego 203 chorych na nieoperacyjnego HCC skuteczność radioterapii (30–60 Gy/15–30 frakcji) skojarzonej z TAHE (ang. *transarterial hepatic chemoembolization*) oraz samodzielnej TAHE. Odsetki odpowiedzi na leczenie oraz przeżyć 3-letnich wyniosły odpowiednio 77 vs 31% oraz 24 vs 11% ($p < 0,01$) [21]. Guo i wsp., stosując sekwencję TAHE i następnie napromienianie, odnieśli ten schemat leczenia do samodzielnego TAHE. Odsetki rocznych i 5-letnich przeżyć wyniosły odpowiednio 64 i 19% vs 40 i 7% ($p = 0,0030$) [22]. W innym chińskim badaniu TAHE skojarzono z napromienianiem hipofrakcyjnym (48–60 Gy we frakcjonacji 4–7,5 Gy). Trzy lata przeżyło 24 z 93 leczonych (26%) [23].

Miszczuk i wsp. z Centrum Onkologii w Gliwicach leczyli 50 chorych z mnogimi PW. W ponad 50% przypadków ognisko pierwotne było zlokalizowane w przewodzie pokarmowym. Dwudziestu siedmiu spośród nich uprzednio otrzymało chemioterapię głównie wg schematów z użyciem 5-fluorouracylu. Teren napromieniany obejmował całą wątrobę, najczęściej stosowano dawkę całkowitą 18 Gy w 10 frakcjach. Przy dobrej tolerancji leczenia zadowalający efekt paliatywny uzyskano u 16 pacjentów [9]. W innej serii z tego ośrodka obejmującej 60 chorych z PW ujawnionymi w przebiegu raka jelita grubego, stosując te same techniki napromieniania, dobry efekt paliatywny manifestujący się ustąpieniem dolegliwości bólowych uzyskano u 60% leczonych, a trwanie efektu paliatywnego wahało się od 1 do 18 mies., średnio 4,8 mies. [13]. Zbliżone wyniki przedstawiają inni autorzy [24, 25].

Radioterapia stereotaktyczna

Radioterapia stereotaktyczna (RS) jest technologicznie zaawansowaną formą radioterapii konformalnej stosowaną do leczenia zmian o niewielkiej ob-

jętości przy użyciu kilku do kilkunastu wiązek promieniowania ograniczonych za pomocą mikrokolimatora wielolistkowego. Pozwala to na podanie wysokiej dawki na teren guza, przy jednoczesnej ochronie otaczających tkanek zdrowych. Dawka całkowita w RS może być podana w kilku, kilkunastu frakcjach lub jednorazowo (radiochirurgia – RCH). Wysoka precyzja tej techniki sprawiła, że RS była początkowo wykorzystywana przede wszystkim w napromienianiu nowotworów terenu głowy i szyi, szczególnie w leczeniu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Pionierem we wprowadzeniu RS w innych niż śródczaszkowa lokalizacja, w tym pierwotnych i przerzutowych guzów wątroby, był Blomberg w 1995 r. [26]. Wulf i wsp. leczyli w warunkach RS 39 chorych z HCC i PW. Dawka 5 Gy obejmowała nie więcej niż 50% objętości prawidłowej tkanki wątrobowej, dla 7 Gy obszar ten nie przekraczał 30%. Dawki na guz wynosiły 30 lub 37,5 Gy podanych w 3 frakcjach. Leczenie było dobrze tolerowane, mediana przeżycia wyniosła 15 mies. [27]. Autorzy z Toronto, którzy w materiale 31 chorych z HCC podawali dawki 24–54 Gy w 3 frakcjach, uzyskali medianę przeżycia wynoszącą 11,7 mies. [28]. Bardzo obiecujące wyniki przedstawili Hoyer i wsp. z uniwersytetu w Aarhus u 64 chorych z PW (w sumie 141 ognisk przerzutowych). Autorzy podawali 3 frakcje po 15 Gy. Zaplanowany obszar do napromieniania (ang. *planning target volume* – PTV) uwzględnił kliniczny obszar do napromieniania (ang. *clinical target volume* – CTV), poszerzony o margines 5 mm w płaszczyźnie poprzecznej i 10 mm w płaszczyźnie strzałkowej. Kliniczny obszar napromieniania i PTV były objęte izodozami 95% i 67%. Dwuletnie prognozowane odsetki przeżyć całkowitych oraz kontroli miejscowej wyniosły odpowiednio 63 i 86% [29]. Zbliżony, wynoszący 82%, odsetek 2-letnich kontroli miejscowych uzyskali Romero i wsp., stosując w zależności od wielkości ognisk przerzutowych następujące schematy leczenia: 3 × 12,5 Gy, 5 × 5 Gy oraz 3 × 10 Gy [30]. Podczas 18-miesięcznej obserwacji Kavanagh i wsp. odnotowali 93% wyleczeń miejscowych [31].

Tolerancja tkanki wątrobowej na radioterapię

Klasycznym wczesnym powikłaniem po napromienianiu wątroby jest zespół popromiennego uszkodzenia tego narządu (ang. *radiation induced liver disease* – RILD). Objawia się on bezzóttaczkowym powiększeniem wątroby, wodobrzuszem oraz zwiększonym stężeniem enzymów wątrobowych w surowicy, szczególnie fosfatazy alkalicznej. Według Dawsona ryzyko wystąpienia RILD przy napromienianiu całej wątroby dawką nieprzekraczającą 30 Gy klasycznie frakcjonowaną wynosi 5% [12]. Inni autorzy częstość tego powikłania szacują na 4–16%, z zaznaczeniem, że RILD występuje częściej u chorych napromienianych z powodu PW niż HCC [14, 28, 30, 31]. Seong i wsp. poddali analizie częstość występowania RILD u 158 chorych z HCC, u których napromieniano 2/3 objętości wątroby w warunkach terapii konformalnej dawkami poniżej 40 Gy, 40–50 Gy oraz powyżej 50 Gy. Odsetki ujawnionych RILD wyniosły odpowiednio 4,2%, 5,9% i 8,4% [15].

Podsumowanie

Teleradioterapia pierwotnych i przerzutowych guzów wątroby jest stosunkowo prostą i bezpieczną metodą leczenia

pozwalającą na uzyskanie wyników porównywalnych z uzyskanymi za pomocą innych, bardziej skomplikowanych i obciążających procedur. Wybór techniki napromieniania i sposobu frakcjonacji dawki nie rzutują w sposób znamieny na uzyskane wyniki i w głównej mierze są uzależnione od możliwości technicznych i doświadczeń ośrodka prowadzącego leczenie.

Piśmiennictwo

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani B. Global Cancer Statistics, 2002. *Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- Rachtan J, Sokołowski A, Geleta M, Żmurko R, Widawska A, Molong Ł. Nowotwory złośliwe w województwie małopolskim w 2005 roku. Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie 2005.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien SS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-33.
- Popiela T. Nowotwory żołądka, brodawki Vater, jelita cienkiego, trzustki, wątroby, przewodów żółciowych i pęcherzyka żółciowego. W: Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Cz. I. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007; 3 (supl. C): 133-7.
- Kuvshinov BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery* 2002; 132: 605-11.
- Pawlak J, Kwiwior J, Alsharabi A, Nuckowski P, Paczkowski P. Alkoholizacja ogniskowych zmian nowotworowych w wątrobie. *Pol Przegl Chir* 1996; 68: 562-7.
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
- Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293-300.
- Miszczuk L, Wozniak G, Słomian G. Wyniki radioterapii przerzutów do wątroby. *Współcz Onkol* 2002; 6: 328-34.
- Stubbs RS, Cannan RJ, Mitchell AW. Selective internal radiation therapy (SIRT) with ⁹⁰Yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 333-7.
- Wong JYC, Chu DZ, Yamauchi DM, et al. A phase I radioimmunotherapy trial evaluating ⁹⁰Yttrium-labeled anti-carcinoembryonic antigen (CEA) chimeric T84.66 in patients with metastatic CEA-producing malignancies. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3855-63.
- Dawson LA. The evolving role of radiation therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer/Radiothérapie* 2008; 12: 96-101.
- Biatas M, Wydmański J, Blamek S, Suwiński S. Ocena tolerancji i skuteczności napromieniania całej wątroby u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego. *Onkol Radioter* 2007; 2: 19-23.
- Mornex F, Girard N, Beziat C, Kubas A, Khodri M, Trepo C, Merle P. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies-mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1152-8.
- Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 329-36.
- Park W, Lim H, Paik SW, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 54: 150-5.
- Kim TH, Kim DY, Park JW, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 568-75.
- Liu MT, Li SH, Chu TC, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 532-9.

19. Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8739-49.
20. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, Lawrence TS. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2210-18.
21. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. A comparison of chemoembolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer J* 2004; 10: 307-16.
22. Guo WJ, Yu EX, Liu LM, Li J, Chen Z, Lin JH, Meng ZQ, Feng Y. Comparison between chemoembolization combined with radiotherapy and chemoembolization alone for large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1697-701.
23. Wu DH, Liu L, Chen LH. Therapeutic effects and prognostic factors in three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2184-9.
24. Eble MJ, Lademann G, Wannemacher M. The value of radiotherapy for liver metastases. *Strahlenther Onkol* 1993; 169: 459-68.
25. Krishnan S, Lin E. H, Gunn G, et al. Conformal radiotherapy of the dominant liver metastasis: a viable strategy for treatment of unresectable chemotherapy refractory colorectal cancer liver metastases. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 562-7.
26. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995; 18: 861-70.
27. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 838-47.
28. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, Sherman M, Dawson LA. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 31: 701-5.
29. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 823-30.
30. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase I-II study. *Acta Oncol* 2006; 45: 831-7.
31. Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenas HR, et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 848-55.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Bogdan Gliński**
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel. +48 12 423 10 49
faks +48 12 426 97 50
e-mail: z5glinsk@cyf-kr.edu.pl