

Cel: Brachyterapia śródoskrzelowa HDR (BŚ) jest uznana metodą leczenia paliatywnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). Nie ma jednak zgodności co do optymalnej dawki, sposobu frakcjonowania i częstości powikłań po leczeniu. Celem pracy jest ocena skuteczności paliatywnego leczenia przy zastosowaniu BŚ i częstości występowania poważnych powikłań na podstawie wstępnych doświadczeń oddziału gliwickiego Instytutu Onkologii.

Praca przedstawia uzyskane wyniki leczenia (regresję nacieku nowotworowego i zmniejszenie zgłaszanych dolegliwości).

Materiał i metoda: U 30 chorych poddanych BŚ z powodu NSCLC przeprowadzono ocenę regresji nacieku, zmiany w natężeniu duszności, kaszlu i krwiopłuciu. Dawka planowana wносиła 18 Gy (obliczana 1 cm od aplikatora) w 3 frakcjach podanych w odstępach tygodniowych.

Wyniki: 5 chorych nie ukończyło; 2 zmarło z powodu masywnego krwotoku (6,6 proc.), 2 z powodu nasilenia choroby wieńcowej, 1 z powodu pogorszenia stanu ogólnego (u 1 z nich wystąpiła gorączka spowodowana rozpadem w guzie).

Średni czas odpowiedzi na leczenie wyniósł 98 dni (3–175).

Mediana czasu przeżycia wyniosła 84 dni.

Wnioski: BŚ jest skuteczną metodą w leczeniu paliatywnym chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Najczęstszym poważnym powikłaniem jest masywny krwotok z drzewa oskrzelowego. Do leczenia nie należy kwalifikować chorych w złym stanie ogólnym, z oczekiwanym czasem przeżycia krótszym niż 1–2 mies.

Słowa kluczowe: brachyterapia śródoskrzelowa, niedrobnokomórkowy rak płuca, masywny krwotok z drzewa oskrzelowego.

Ocena skuteczności i tolerancji brachyterapii śródoskrzelowej HDR u chorych na raka płuca

– doświadczenia wstępne Zakładu Brachyterapii Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie Oddziału w Gliwicach

Early effectiveness and toxicity of intraluminal HDR brachytherapy in patients with lung cancer: preliminary experience of the Center of Oncology in Gliwice, Department of Brachytherapy

Marzena Gawkowska-Suwińska¹, Marek Fijałkowski², Robert Gawlik³, Brygida Białas², Dorota Syguła¹, Grzegorz Plewicki¹, Katarzyna Behrent¹, Elżbieta Nowicka¹, Aleksander Zajusz¹

¹II Klinika Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach;

²Zakład Brachyterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach;

³Pracownia Endoskopii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

WSTĘP

W ostatnich latach brachyterapia śródoskrzelowa (BŚ) izotopem irydu 192 o wysokiej mocy dawki (HDR – *High Dose Rate*) stała się powszechnie stosowaną metodą leczenia paliatywnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, zwłaszcza w przypadku niedodmy spowodowanej obturacją oskrzela przez guz. U chorych, u których wyczerpano możliwość stosowania teleradioterapii BŚ jest często jedyną opcją terapeutyczną [1, 2]. Brachyterapia śródoskrzelowa jest na ogół dobrze tolerowana, choć należy liczyć się z możliwością wystąpienia powikłań, które nie są spotykane w te-

leradioterapii, a wynikają z możliwości mechanicznego uszkodzenia tkanki płucnej i drzewa oskrzelowego w trakcie zabiegu, z ryzykiem wystąpienia ubocznych reakcji na leki stosowane w premedykacji i do znieczulania drzewa oskrzelowego [3] oraz możliwością powikłań kardiologicznych (arytmia, zatrzymanie krążenia, hipotonia). Wczesny i późny odczyn popromienny ograniczony jest z reguły do drzewa oskrzelowego, klinicznie manifestuje się jako popromienne zapalenie oskrzeli, którego następstwem mogą być zwłóknienia, a nawet obturacja dróg oddechowych [4, 5]. U większości chorych po BŚ występuje

Aim: Endobronchial HDR brachytherapy (E-HDR-BT) is a well-established method of palliative treatment in patients with lung cancer. There is, however, no consensus on the optimal radiation and the rate of complications. The aim of the work is to evaluate the effectiveness and tolerance of E-HDR-BT in palliative treatment of patients with lung cancer treated in the Center of Oncology in Gliwice.

Material and methods: Since 2001 in the Center of Oncology in Gliwice (Ir^{192}) E-HDR-BT has been used in palliative treatment of patients with bronchial obturation due to lung cancer. Regression of bronchial obturation and improvement in dyspnea, cough and hemoptysis after therapy were analyzed for the first thirty patients. The total dose was 18 Gy, calculated at 1 cm from the source, in 3 fractions (of 6 Gy) given every week.

A detailed analysis of changes in obturation and improvements in symptoms has been carried out according to own scoring system for dyspnea, cough and hemoptysis.

Results: Five patients did not complete treatment: two of them (6.6%) died because of massive hemoptysis; two patients suffered from the worsening of angina pectoris, one patient developed high hectic fever not responding to antibacterial treatment and another one suffered from the worsening of the symptoms prohibiting continuation of the treatment.

Mean duration of palliative response was 98 days (3-175).

Median survival time was 84 days.

Conclusion: E-HDR-BT is an effective method of palliation of symptoms related to bronchial obturation in the course of lung cancer. The most frequent serious treatment complication of E-HDR-BT was massive hemoptysis.

Key words: endobronchial brachytherapy, NSCLC, massive bronchial hemoptysis.

podwyższenie ciepłoty ciała do ok. 38°C, która zwykle ustępuje samistnie, bez stosowania leków przeciwbakteryjnych i przeciwgorączkowych. Najpoważniejsze powikłania popromienne opisywane w literaturze po BŚ to krwawienia z drzewa oskrzelowego i przetoki oskrzelowe [6, 7].

Po bronchoskopii i napromienianiu śródoskrzelowym mogą pojawić się lub zaostrzyć takie dolegliwości, jak kaszel, duszności i krwawienie. Zwykle jednak trudno jest odróżnić czy te objawy wynikają z odczynu popromiennego lub powikłań po BŚ, czy też są związane z progresją choroby nowotworowej [8].

Pomimo że BŚ HDR jest obecnie uznaną metodą leczenia, nie ma zgodności co do wyboru optymalnej dawki całkowitej, dawki frakcyjnej i przerw między frakcjami.

W gliwickim oddziale Instytutu Onkologii brachyterapię śródoskrzelową (BŚ) HDR Ir^{192} u chorych na nowotwory płuc przeprowadza się od 2001 r.

CEL

Celem pracy jest ocena tolerancji i skuteczności śródoskrzelowej brachyterapii u chorych leczonych paliatywnie z powodu raka płuca.

MATERIAŁ

Analizowany materiał obejmuje 30 chorych (9 kobiet i 21 mężczyzn),

w wieku od 46 do 77 lat, (śr. 60 lat), którzy byli poddani BŚ z intencją paliatywną w gliwickim oddziale Instytutu Onkologii od maja 2001 do stycznia 2002 r. U większości chorych (25/30, 83 proc.) rozpoznano raka płaskonabłonkowego, u 2 – raka niedrobnokomórkowego, u 1 chorej rozpoznano raka śluzowonabłonkowego, u 2 histopatologia była nieznana. 20 z nich poddanych było wcześniej teleradioterapii.

Zaawansowanie wg TNM oraz rozkład cechy G (stopienia złośliwości histopatologicznej) przedstawia tab. 1.

Zmiana nowotworowa umiejscowiona była w tchawicy u 2 chorych, w oskrzelu głównym u 11 chorych, w oskrzelu górnopłatowym u 11 chorych, u 1 chorego w oskrzelu środkowym, u 1 w oskrzelu dolnym, u 3 w oskrzelu segmentowym 6, u 1 w oskrzelu segmentowym 7.

Obturacja oskrzela była całkowita u 23 chorych, u 5 chorych zmiana zajmowała więcej niż 1/2 światła, ale nie zamykała go całkowicie, u 2 chorych nacieki nowotworowe zajmowały mniej niż 1/2 światła oskrzela.

U 4 chorych rozpoznano na podstawie badania TK klatki piersiowej nacieki na duże naczynia śródpiersia, u kolejnych 4 stwierdzono podejrzenie nacieku na naczynia.

Planowana całkowita dawka promieniowania wynosiła 18 Gy w 3 frakcjach podawanych w od-

Tab. 1. Charakterystyka badanej grupy chorych pod względem cechy T i N oraz stopnia złośliwości histopatologicznej G

Table 1. Clinical characteristics according to TNM classification and histopathological grading

T		N		G	
stopień zaawansowania	liczba chorych	stopień zaawansowania	liczba chorych	stopień złośliwości H-P	liczba chorych
1	0	0	7	1	2
2	10	1	2	2	3
3	10	2	14	3	1
4	9	3	1	X	24
X	1	X	6		

stępach jednodziennych. U chorych z rozpoznaniem naciekiem lub z podejrzeniem nacieku na duże naczynia dawkę frakcyjną zmniejszano do 5 Gy, dlatego dawka całkowita u tych chorych wynosiła 15 Gy. 5 chorych nie ukończyło planowanego leczenia z powodu pogorszenia stanu ogólnego przed podaniem zaplanowanej dawki (w tym 2 chorych zmarło z powodu krwotoku bezpośrednio po leczeniu). Z tego powodu średnia dawka całkowita wyniosła 13,5 Gy i wahała się od 5 Gy do 18 Gy.

METODA

Leczenie odbywało się po wcześniejszej premedykacji i znieczuleniu miejscowym (jamy nosowej, gardła i krtani) w pozycji leżącej. Do bronchoskopu (zakładanego przez jamę ustną) wprowadzano aplikator (cewnik) oskrzelowy 6F, do którego następnie wprowadzano marker źródła promieniotwórczego. W przypadku braku możliwości przejścia aplikatorem przez naciek nowotworowy opierano go o guz. Następnie wykonywano 2 zdjęcia pozycjonujące (AP i skos), na podstawie których szacowano długości do napromieniania. Zdjęcia te przesyłano do systemu planowania (Plato), gdzie na ich podstawie dokonywano rekonstrukcji objętości leczonej (targetu) i planowano leczenie (czas postoju źródła izotopowego w każdym z zadanych punktów). W przypadku nadmiernej krzywizny aplikatora (np. gdy nowotwór umiejscow-

wiony był w oskrzeli górnopłatowym) stosowano komputerową optymalizację rozkładu dawki (czyli indywidualizację postoju źródła w zadanych punktach aplikatora, tak aby uniknąć tworzenia się punktów *gorących* i *zimnych*). Leczenie odbywało się przy wykorzystaniu aparatu Microselectron HDR firmy Nucltron.

Sam zabieg wziernikowania oskrzeli i napromieniania był dobrze tolerowany i nigdy nie zaistniała potrzeba przerwania zabiegu w trakcie jego trwania.

Oceniano efekt terapii uwzględniając takie parametry, jak:

- 1) obturację oskrzela na podstawie badania bronchofiberoskopowego przed I frakcją i przed ostatnią,
- 2) stopień duszności, nasilenie kaszlu, nasilenie krwiopłucia przed leczeniem, bezpośrednio po leczeniu, przy badaniu kontrolnym, w trakcie którego chory zgłaszał najmniejsze dolegliwości (odpowiedź maksymalna) i przy badaniu kontrolnym, w trakcie którego chory zgłaszał zwiększenie dolegliwości, (pogorszenie stanu zdrowia i samopoczucia).
- 3) czas do uzyskania odpowiedzi maksymalnej (czas od zakończenia leczenia do kontroli, przy której chory zgłaszał najmniejsze dolegliwości, lub w przypadku braku poprawy, czas do ostatniej kontroli, w której chory nie zgłaszał nasilenia dolegliwości).

- 4) czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas od zakończenia leczenia do kontroli, przy której chory zgłaszał ponowne nasilenie dolegliwości).

Ocena stopnia obturacji oskrzela oceniana była w 4-stopniowej skali własnej, w której rosnącym punktom przypisywano rosnącą obturację oskrzela. I tak stopień pierwszy (1.) przypisywano przypadkom, gdy ściana oskrzela była tylko pogrubiała przez płaski naciek nowotworowy, niewpuklający się do światła oskrzela, umownie nazwano ten stopień *naciekiem minimalnym*. Stopień drugi (2.) przypisywany był, gdy egzofityczny naciek nowotworowy obturował oskrzele do nie więcej niż połowy jego światła, natomiast stopień trzeci (3.) oznaczał obturację więcej niż połowy światła oskrzela, ale bez jego całkowitego zamknięcia. Stopień czwarty (4.) oznaczał zamknięcie światła oskrzela przez guz nowotworowy.

Nasilenie duszności, kaszlu i krwiopłucia również oceniono w 5-stopniowych skalach własnych, które przedstawia tab. 2. Skale te stanowią modyfikację skali Speisera i Spartlinga [1], uwzględniającą duszność, kaszel, krwiopłucie i stan zapalny tkanki płucnej. Dokonano tej modyfikacji, tak aby ułatwić ocenę stanu chorego przez lekarza w warunkach pracy ambulatoryjnej, bez potrzeby obligatoryjnego wykonywania badań laboratoryjnych i RTG klatki piersiowej. Ze względu na kontro-

Tab. 2. Skale oceny nasilenia duszności, kaszlu i krwiopłucia
Table 2. Scale for assessing dyspnea, cough and hemoptysis

Stopień nasilenia dolegliwości	Duszność	Krwiopłucie	Kaszel
0	bez duszności	brak	bez
1	okresowa, przy większym wysiłku (np. bieg)	minimalne (1–3 razy w tyg.)	minimalny (bez leków)
2	przy chodzeniu	średnie (stosowane leki doustne)	średni (leki nienarkotyczne)
3	przy minimalnym wysiłku	silne (stosowane leki dożylnie)	męczący (leki narkotyczne)
4	spoczynkowa	krwawienia (pomimo leków <i>i.v.</i>)	nie reaguje na leki narkotyczne

Tab. 3. Odpowiedź na BŚ po dwóch pierwszych frakcjach
Table 3. Response to endobronchial treatment after the first two fractions

Odpowiedź na leczenie nacieku nowotworowego w oskrzeli	Obturacja	
	Liczba chorych	Odsetek z 25 chorych, którzy ukończyli planowo leczenie
regresja	22	88 proc.
stagnacja	3	12 proc.
progresja	0	0 proc.
razem	25	100 proc.

Tab. 4. Stopień obturacji drzewa oskrzelowego przed i po BŚ
Table 4. Degree of the bronchial obturation before I and after II fraction of the treatment

Obturacja oskrzela	Przed I frakcją (l. chorych)	Przed ostatnią (l. chorych)
1 – minimalny naciek	0	5 (20 proc.)
2 – do 1/2 światła zamknięta	2 (6,7 proc.)	12 (48 proc.)
3 – powyżej 1/2 światła zamknięta	5 (16,7 proc.)	6 (24 proc.)
4 – całkowita obturacja	23 (76,7 proc.)	2 (8 proc.)
łącznie	30 (100 proc.)	25 (100 proc.)

Różnice w stopniu obturacji przed i po BŚ nie osiągają progu istotności w teście Chi kwadrat ($p=0,1$)

le w warunkach przychodni przyklinicznej nie obserwowano chorych wymagających tlenoterapii, toteż w przedstawianej skali największa duszność to duszność spoczynkowa (4 punkty). Bez zmiany do oryginału pozostała natomiast skala oceny nasilenia kaszlu. W przedstawionej skali własnej starano się odzwierciedlić odpowiedzi chorych na typowe pytania, mające bezpośredni związek z ich samopoczuciem, bez względu na wyniki badań dodatkowych.

WYNIKI

U wszystkich 30 chorych przed leczeniem BŚ obserwowano naciek nowotworowy w świetle oskrzeli, (co było warunkiem kwalifikacji do leczenia). Kaszel zgłaszało 20 chorych (67 proc.), natomiast krwioplucie 9 chorych (30 proc.).

Leczenie zgodnie z planem ukończyło 25 (84 proc.) chorych, u 3 (17 proc.) chorych nie podano ostatniej 2 lub 3 frakcji z powodu pogorszenia stanu zdrowia, 2 (6,6 proc.) chorych zmarło z powodu krwotoku.

Oceniono odpowiedź na leczenie po dwóch pierwszych frakcjach brachyterapii (tab. 3.). Regresję stwierdzono u 88 proc. (22) chorych, brak odpowiedzi u 3 (12 proc.) chorych. U żadnego chorego nie obserwowano śródoskrzelowej progresji nowotworu w trakcie BŚ.

Następnie oceniono stopień regresji nacieku nowotworowego przed pierwszą i przed ostatnią frakcją wg 4-stopniowej skali własnej (tab. 4.). Odpowiedź na leczenie wahała się od braku regresji do znacznego zmniejszenia się pierwotnego guza, kiedy w bronchoskopii obserwowano tylko resztkowy naciek, nieobturujący światła oskrzela (naciek minimalny). I tak np. wśród chorych z całkowitą obturacją u 5 obserwowano po 2 frakcjach naciek nowotworowy zajmujący więcej niż 1/2 światła oskrzela, ale niezamykający go całkowicie, u 9 uzyskano regresję nacieku do 1/2 światła oskrzela, u 3 obserwowano tylko minimalny naciek, u 2 nie zaobserwowano regresji

masy nowotworowej. Dane na ten temat przedstawione są w tab. 4.

Następnie oceniono nasilenie dolegliwości (duszności, kaszlu i krwioplucia) bezpośrednio po zakończeniu leczenia (1 dzień po ostatniej frakcji). Zmniejszenie duszności odnotowano u 13 (46 proc.) chorych, 11 (40 proc.) chorych nie zgłaszało zmiany nasilenia duszności, 4 (14 proc.) skarżyło się na jej zwiększenie. Kaszel i krwioplucie zmniejszyły się odpowiednio u 25 i 33 proc. chorych, którzy zgłaszali daną dolegliwość przed leczeniem (tab. 5.).

Do badań kontrolnych zgłaszało się regularnie 19 chorych, w tych przypadkach mogliśmy określić czas do uzyskania maksymalnej odpowiedzi na leczenie. Wyniósł on średnio 36 dni (1–96). Czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł średnio 98 dni (3–175). 10 chorych obserwowano do momentu pogorszenia stanu zdrowia, pozostali nie zgłosili się do badań kontrolnych. 2 chorych zawiadomiło nas telefonicznie o pogorszeniu stanu zdrowia. Dodatkowo dane z urzędu statystycznego pozwoliły na ustalenie daty zgonu u większości chorych, tylko u 4 chorych nie udało się jej ustalić. Chorych tych nie uwzględniono w analizie przeżycia. Na podstawie uzyskanych danych obliczono przy pomocy statystyki Kaplana-Mayera medianę czasu przeżycia, która wyniosła 84 dni. 30 proc. chorych przeżyło 6 mies. od zakończenia leczenia, a rok tylko 10 proc. Średni czas przeżycia obliczony z powyższych danych wynosił 132 dni (2–406). Krzywą przeżycia przedstawia ryc. 1.

Wśród chorych zgłaszających się do kontroli oceniono nasilenie dolegliwości w 5-stopniowej skali własnej (oddzielnie dla każdej z dolegliwości).

Stopień nasilenia duszności przed leczeniem i w trakcie kontroli przedstawia tab. 6.

Podobnej analizie poddano zgłaszane przez chorych krwioplucie wg skali własnej przedstawionej w tab. 7.

Tab. 5. Zgłaszane dolegliwości bezpośredni po BŚ
Table 5. Symptoms after III fraction of the endobronchial treatment

Dolegliwości	Duszność		Kaszel		Krwioplucie	
	liczba chorych z dusznością	odsetek (proc.) chorych z dusznością	liczba chorych z kaszlem	odsetek (proc.) chorych z kaszlem	liczba chorych z krwiopluciem	odsetek (proc.) chorych z krwiopluciem
zmniejszyły się	13	47 proc.	5	25 proc.	3	33 proc.
bez zmiany nasilenia	11	39 proc.	13	65 proc.	4	49 proc.
zwiększyły się	4	14 proc.	1	5 proc.	3 ⁽¹⁾	33 proc.
razem	28	100 proc.	19	100 proc.	9	100 proc.

⁽¹⁾ w tym 2 bez krwioplucia przed leczeniem

Ostatnią z analizowanych dolegliwości był kaszel, zastosowaną skalę i uzyskane wyniki przedstawia tab. 8.

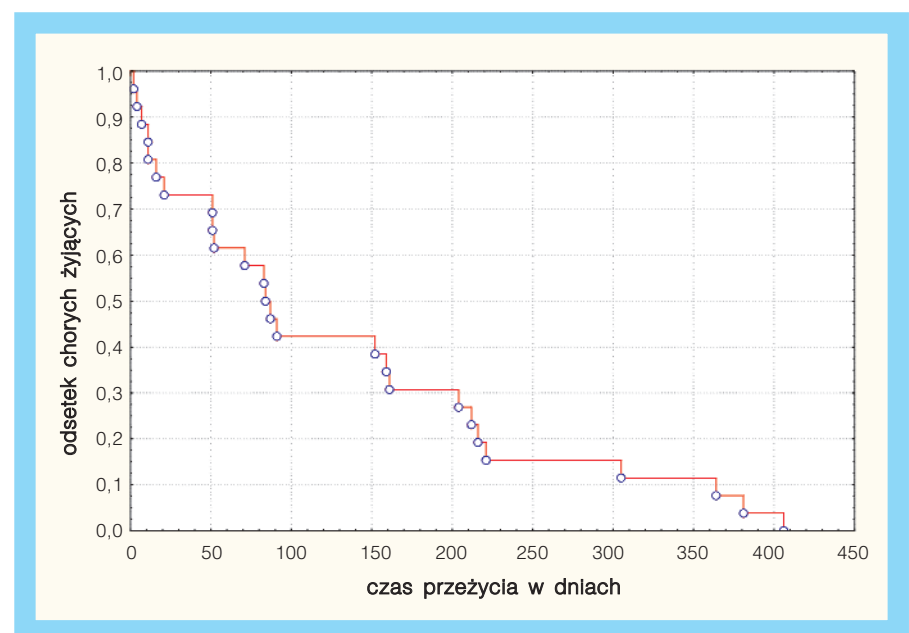
DYSKUSJA

Niniejsza praca miała na celu ocenę skuteczności i tolerancji brachyterapii śródoskrzelowej HDR wśród chorych leczonych w gliwickim oddziale Instytutu Onkologii. Zaplanowanego leczenia nie ukończyło 5 (17 proc.) chorych. 2 spośród nich zmarło przed planowaną kolejną frakcją z powodu krwotoku (w 2. i 7. dobie po drugiej frakcji), stanowi to 6,6 proc. ogółu chorych i jest zgodne z najczęściej cytowanymi odsetkami krwotoków z innych ośrodków [4, 5, 6, 8]. Wyższe odsetki śmiertelnych krwotoków, mogące nawet sięgać do 49 proc. leczonych chorych, opisywane były w przypadkach stosowania dawki frakcyjnej 15 Gy [9]. W piśmiennictwie spotyka się opinie, że śmiertelne krwotoki po BŚ pojawiają się najczęściej 9–12 mies. po zakończonym leczeniu i są związane z rozwojem w tym czasie włóknień popromiennych [4]. W naszym materiale śmiertelne krwotoki pojawiły się parę dni po brachyterapii i były najpewniej powikłaniem związanym z szybką regresją naciekającego ścianę naczyń krwionośnego. W analizowanej grupie chorzy, którzy zmarli z powodu krwotoku byli w złym stanie ogólnym, z całkowi-

tą obturacją światła oskrzela przez naciek nowotworowy i dużą dusznością. U chorych tych nie stwierdzono w TK przed leczeniem naciekania na duże naczynia, nie byli to również chorzy z guzem umiejscowionym w górnych płatach płuca, które to umiejscowienia uważa się za szczególnie niebezpieczne ze względu na sąsiedztwo tętnic płucnych [9, 10].

3 chorych nie ukończyło leczenia z powodu znacznego pogorszenia stanu ogólnego. Byli to chorzy, których stan zdrowia oceniono już przed leczeniem jako zły, głównie z powodu zgłaszanej duszności spoczynkowej. U 1 z nich leczenie

zostało przerwane z przyczyn kardiologicznych (zaostrenie choroby wieńcowej). U kolejnego chorego, u którego przed BŚ w RTG klatki piersiowej stwierdzono podejrzenie istnienia ognisk rozpadu w obrębie guza płuca, rozwinęła się gorączka 39–40°C, niereagująca na stosowane leczenie. Z tego powodu wykonano TK klatki piersiowej i stwierdzono rozpad w guzie, co było najpewniej powodem wystąpienia gorączki. Jakkolwiek prawdopodobieństwo, że rozpad w guzie był spowodowany brachyterapią jest niewielkie, przypadek ten skłania do ostrożnego kwalifikowania do BŚ chorych z podejrzeniem rozpadu w obrębie guza.



Ryc. 1. Wykres przeżycia w zależności od czasu jaki minął od zakończenia leczenia
Fig. 1. Survival curve for analysed group

Tab. 6. Liczba chorych, zgłaszających duszność o danym stopniu nasilenia przed BŚ I i w trakcie badań kontrolnych, (w nawiasach podano wartości procentowe w stosunku do liczby chorych w danej kolumnie)**Table 6. Number of patients with dyspnea with a given grade before I and III fraction and during follow up (% calculated according to numbers in columns)**

Duszność	Przed I frakcją	Przed ostatnią frakcją	Przy maksymalnej odpowiedzi	Przy pogorszeniu stanu zdrowia
0 – bez duszności	0 (0 proc.)	3 (10,6 proc.)	2 (10,5 proc.)	0
1 – okresowa, przy znacznym wysiłku	4 (13,3 proc.)	6 (21,4 proc.)	8 (42 proc.)	0
2 – przy chodzeniu	9 (30 proc.)	9 (32 proc.)	3 (16 proc.)	6 (60 proc.)
3 – przy minimalnym wysiłku	10 (33,3 proc.)	5 (18 proc.)	2 (10,5 proc.)	3 (30 proc.)
4 – spoczynkowa	7 (23,3 proc.)	5 (18 proc.)	4 (21 proc.)	1 (10 proc.)
razem	30 (100 proc.)	28 (100 proc.) ⁽¹⁾	19 (100 proc.)	10 (100 proc.)

⁽¹⁾ Wśród tych 28 chorych było 25, którzy ukończyli leczenie zgodnie z planem oraz 3 kolejnych, którzy nie otrzymali ostatniej frakcji ze względu na pogorszenie stanu zdrowia, ale możliwa była ocena stopnia nasilenia duszności.
Brak znamiennej statystycznie różnic między poszczególnymi grupami.

Tab. 7. Nasilenie krwiotłucia w analizowanej grupie**Table 7. Number of patients with hemoptysis with a given grade before I and III fraction and during follow up (% calculated according to numbers in columns)**

Krwiotłucie	Przed I fr. (l. chorych)	Przed ostatnią (l. chorych)	Maksymalna odpowiedź (l. chorych)	Pogorszenie stanu ogólnego (l. chorych)
0 – brak	21 (70 proc.)	20 (71,4 proc.)	15 (79 proc.)	9 (90 proc.)
1 – minimalne (1–3 x w tyg.)	3 (10 proc.)	4 (14,3 proc.)	3 (16 proc.)	1 (10 proc.)
2 – średnie (stosowane leki doustne)	5 (17 proc.)	3 (10,7 proc.)	1 (5 proc.)	0
3 – silne (stosowane leki dożylnie)	0	0	0	0
4 – krwawienia (pomimo leków i.v.)	1 (3 proc.)	1 (3,6 proc.)	0	0
łącznie l. chorych	30 (100 proc.)	28 (100 proc.) ⁽¹⁾	19 (100 proc.)	10 (100 proc.)

⁽¹⁾ Wśród tych 28 chorych było 25, którzy ukończyli leczenie zgodnie z planem oraz 3 kolejnych, którzy nie otrzymali ostatniej frakcji ze względu na pogorszenie stanu zdrowia, ale możliwa była ocena stopnia nasilenia krwiotłucia.
Brak znamiennej statystycznie różnic między poszczególnymi grupami.

Tab. 8. Nasilenie kaszlu w analizowanej grupie**Table 8. Numbers of patients with cough in given grade before I and III fraction and during follow up (% calculated according to numbers in columns)**

Kaszel	Przed I fr. (l. chorych)	Przed ostatnią (l. chorych)	Maksymalna odpowiedź (l. chorych)	Pogorszenie stanu ogólnego (l. chorych)
0 – bez	10 (33,3 proc.)	10 (36 proc.)	10 (53 proc.)	3 (30 proc.)
1 – minimalny (bez leków)	5 (16,7 proc.)	4 (14 proc.)	3 (16 proc.)	0
2 – średni (leki nienarkotyczne)	10 (33,3 proc.)	11 (40 proc.)	5 (26 proc.)	6 (60 proc.)
3 – męczący (leki narkotyczne)	4 (13,3 proc.)	2 (7 proc.)	1 (5 proc.)	1 (10 proc.)
4 – nie reaguje na leki narkotyczne	1 (3,3 proc.)	1 (3 proc.)	0	0
łącznie liczba chorych	30 (100 proc.)	28 (100 proc.) ⁽¹⁾	19 (100 proc.)	10 (100 proc.)

⁽¹⁾ Wśród tych 28 chorych było 25, którzy ukończyli leczenie zgodnie z planem oraz 3 kolejnych, którzy nie otrzymali ostatniej frakcji ze względu na pogorszenie stanu zdrowia, ale możliwa była ocena stopnia nasilenia kaszlu.
Brak znamiennej statystycznie różnic między poszczególnymi grupami.

U większość chorych obserwowano przejściowe podwyższenie ciepłoty ciała do ok. 38°C kilka-kilkanaście godzin po każdej frakcji BŚ. Można

przyjąć, że podwyższenie ciepłoty wynikało z rozpadu tkanki nowotworowej i uwolnieniu do krwiobiegu substancji pirogennych. Wyjaśnia-

łoby to również fakt, że podwyższenie ciepłoty ciała po BŚ ustępuje zwykle samoistnie, bez podawania środków przeciwniekcyjnych.

Nasilenie duszności, kaszlu i krwioplucia pomiędzy frakcjami BŚ może być spowodowane ostrym odczynem popromiennym w drzewie oskrzelowym, dlatego należy liczyć się z nasileniem tych dolegliwości pod koniec leczenia. W grupie 25 chorych, którzy ukończyli leczenie, 3 zgłosiło nasilenie duszności przed 3. frakcją, (pomimo że u żadnego z nich nie obserwowano progresji nowotworu w trakcie leczenia). U 2 chorych nie zaobserwowano regresji nacieku, u 2 duszność nasiliła się pomimo obserwowanej regresji nacieku. 3 z tych chorych skarżyło się również na kaszel, nasilenie kaszlu nie zmieniło się po leczeniu u żadnego chorego. Ponadto 2 chorych z tej grupy zgłaszało krwioplucie przed BŚ, które ustąpiło całkowicie lub prawie całkowicie przed 3. frakcją. 1 z nich zniknął z dalszej obserwacji, u pozostałych 2 nie obserwowano już polepszenia stanu zdrowia. Tak więc zamierzonego efektu paliatywnego nie udało się uzyskać u 8 (27 proc.) chorych (5 chorych nie ukończyło leczenia, u 3 wystąpiło nasilenie dolegliwości). Podkreśla to wagę starannej kwalifikacji do leczenia. Brak efektu paliatywnego przed 3. frakcją wiązał się w badanej grupie z brakiem poprawy komfortu życia również po zakończeniu leczenia.

Poprawę stanu ogólnego uzyskano u 21 chorych (70 proc.). Średni czas do uzyskania maksymalnej odpowiedzi wynosił 36 dni. Czas odpowiedzi na leczenie wyniósł 98 dni, co stanowi ok. 77 proc. średniego czasu przeżycia. Oznacza to, że w analizowanej grupie BŚ przyniosła poprawę jakości życia na ok. 3/4 przewidywanego czasu przeżycia. Brak porównania z grupą chorych nieleczonych przy pomocy BŚ i mała liczebność analizowanej grupy nie pozwala ocenić wpływu BŚ na długość życia. Doniesienia innych autorów sugerują wydłużenie czasu remisji u chorych leczonych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (i to zarówno w lecze-

niu paliatywnym, jak i radykalnym) [10]. Aktualne wyniki i dane z piśmiennictwa wskazują na konieczność starannego doboru chorych do leczenia i wykluczenia z niego chorych w złym stanie ogólnym, o oczekiwanym czasie przeżycia krótszym niż 1–2 mies., gdyż u chorych tych należy liczyć się z brakiem odpowiedzi na leczenie, a nawet nasileniem zgłaszanych dolegliwości.

WNIOSKI

Brachyterapia śródoskrzelowa do dawki całkowitej 18 Gy (podanej w odległości 1 cm od aplikatora) w 3 dawkach frakcyjnych w odstępach 7-dniowych, jest skuteczną metodą leczenia paliatywnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Zamierzony efekt paliatywny uzyskano u 22/73 proc. chorych, a czas odpowiedzi na leczenie wyniósł 98 dni.

Najczęstsze poważne powikłania to śmiertelny krwotok z drzewa oskrzelowego (6 proc.) lub masywny rozpad guza (3 proc.).

Brak efektu paliatywnego przed 3. frakcją wiązał się w badanej grupie z brakiem poprawy komfortu życia również po zakończeniu leczenia.

Do leczenia nie powinni być kwalifikowani chorzy w złym stanie ogólnym, o oczekiwanym czasie przeżycia krótszym niż 1–2 mies.

PIŚMIENNICTWO

1. Speiser B, Spratling L. *Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25: 579-87.
2. Bedwinek J, Petty C, Bruton J, et al. *The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic endobronchial recurrence of previously irradiated bronchogenic carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992, 22: 23-30.
3. Pirożyński M. *Powikłania wzziernikowania oskrzeli*. W: *Bronchofiberoskopia*. α-media press 1999; 21-6.

4. Gollins S, Burt P, Barber P, et al. *Long-term survival and symptom palliation in small primary bronchial carcinomas following treatment with intraluminal radiotherapy alone*. Clin Oncol 1996, 8: 239-46.
5. Speiser B, Spratling L. *Radiation bronchitis and stenosis secondary to high dose rate endobronchial irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25: 589-97.
6. Maxfield R. *Therapeutic bronchoscopy: advances in managing lung cancer*. J Respir Dis 2001, 22: 376-85.
7. Macha H, Wahlers B, Reichle C, et al. *Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: ten years experience with iridium-192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients*. Lung 1995, 173; 271-80.
8. Hennequin C, Trdaniel J, Chervret S, et al. *Predictive factors for late toxicity after endobronchial brachytherapy: a multivariate analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998, 42: 21-7.
9. Langendijk J, Tjwa M, de Jong J, et al. *Massive haemoptysis after radiotherapy in inoperable non-small cell lung carcinoma: is endobronchial brachytherapy really a risk factor?* Radiother Oncol 1998, 49: 175-83.
10. Makarewicz R. *Rola brachyterapii o wysokiej dawce (HDR) w leczeniu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca*. Pneumonol Alergol Pol 2002, 70; 5-6: 1-10.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Marzena Gawkowska-Suwińska**
 II Klinika Radioterapii
 Centrum Onkologii
 – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
 Oddział w Gliwicach
 ul. Armii Krajowej 15
 44-101 Gliwice
 tel. +48 32 278 88 21 lub 05
 faks +48 32 278 88 06
 e-mail: marzenags@io.gliwice.pl