

## Rola radioterapii w leczeniu chorych na nowotwory w opiece paliatywnej

### *The role of radiotherapy in the treatment of cancer patients in palliative care*

Wojciech Leppert<sup>1</sup>, Elżbieta Nowakowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Euromedic Onkoterapia – Zakład Radioterapii, Międzynarodowe Centrum Onkoterapii w Poznaniu

### Streszczenie

Radioterapia stanowi metodę miejscowego leczenia nowotworów, którą często stosuje się w zaawansowanej fazie choroby. Radioterapię cechuje zwykle wysoka skuteczność w łagodzeniu dokuczliwych objawów, a jednocześnie niewielkie nasilenie działań niepożądanych. W artykule przedstawiono podstawy teoretyczne leczenia za pomocą promieniowania jonizującego, najczęstsze wskazania do napromieniania w zaawansowanej chorobie nowotworowej, z uwzględnieniem lokalizacji ogniska pierwotnego i przerzutów oraz najczęstsze objawy niepożądane związane z radioterapią. Zwrócono uwagę na właściwą kwalifikację pacjentów do napromieniania, które może poprawić jakość życia i wydłużyć czas przeżycia chorych. Najczęstsze wskazania do paliatywnej radioterapii, oprócz silnych dolegliwości bólowych wywołanych przerzutami do kości, stanowią onkologiczne stany nagłe: zespół żyły głównej górnej, ucisk rdzenia kręgowego, przerzuty do mózgowia, krwawienia i owrzodzenia nowotworowe. Zastosowanie wysokich dawek frakcyjnych i niskich dawek całkowitych pozwala na skrócenie czasu leczenia i zmniejszenie liczby wizyt w zakładzie radioterapii, tym samym ograniczając do minimum narażenie pacjenta na transport i związane z nim niedogodności.

**Słowa kluczowe:** leczenie, napromienianie, opieka paliatywna, radioterapia, zaawansowana choroba nowotworowa.

### Abstract

Radiotherapy is a local method of oncology treatment frequently used in advanced disease. Radiotherapy is usually associated with high efficacy in relieving distressing symptoms and at the same time mild intensity of adverse effects. In this article theoretical background of the treatment with the ionized radiation, the most frequent indications for irradiation in advanced cancer, taking into account different localisation of primary tumors and metastases and the most frequent adverse effects of radiotherapy are discussed. Attention was paid on the appropriate patients' recruitment for the irradiation that may improve patients' quality of life and prolong survival. The most frequent indications for palliative radiotherapy apart from painful bone metastases are as follows: oncology emergencies – superior vena cava syndrome and spinal cord compression, brain metastases, bleeding and cancer ulcerations. The use of high fractions and low total doses allows shortening treatment time limits the number of visits in radiotherapy units and decreases patients' inconvenience associated with transportation.

**Key words:** treatment, irradiation, palliative care, radiotherapy, advanced cancer.

Adres do korespondencji:

Wojciech Leppert, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Osiedle Rusa 25 A, 61-245 Poznań, tel. i faks +48 61 873 83 03, e-mail: wojciechleppert@wp.pl

## WSTĘP – ZARYS PODSTAW TEORETYCZNYCH RADIOTERAPII

W ośrodkach radioterapii onkologicznej ok. 30–50% chorych leczonych jest z założeniem uzyskania efektu paliatywnego, a wielu pacjentów napromienianych jest kilkakrotnie w przebiegu choroby nowotworowej [1]. Radioterapia stanowi istotny sposób leczenia objawów u pacjentów w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej. Niezbędna jest więc sprawna współpraca jednostek opieki paliatywnej z zakładami radioterapii i edukacja w zakresie podstaw napromieniania lekarzy specjalizujących się w zakresie medycyny paliatywnej, ale także medycyny rodzinnej i chorób wewnętrznych [2, 3]. Prowadzona od kilku lat współpraca Katedry i Kliniki Medycyny Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z Zakładem Radioterapii Międzynarodowego Centrum Onkoterapii w Poznaniu dotyczy napromieniania, onkologicznego leczenia systemowego, postępowania objawowego oraz wsparcia psychosocjalnego i duchowego chorych, co pozwala łagodzić dokuczliwe objawy, poprawia jakość i wydłuża czas przeżycia wspólnie leczonych pacjentów.

Radioterapia jest miejscową metodą leczenia, której celem jest zniszczenie jak największej liczby komórek nowotworowych, przy zastosowaniu promieniowania jonizującego. Wyróżnia się następujące rodzaje radioterapii:

- teleterapię – leczenie z zastosowaniem źródła napromieniania, znajdującego się na zewnątrz, w pewnej odległości od leczonych tkanek nowotworu,
- brachyterapię – leczenie przy zastosowaniu źródła promieniowania, które znajduje się w bezpośrednim kontakcie z tkanką nowotworową.

Źródłem promieniowania w teleterapii najczęściej są przyspieszacze liniowe emitujące wysokoenergetyczne fotony i elektrony, rzadziej bomba kobaltowa (emitująca promienie  $\gamma$ ) [4]. W przypadku brachyterapii, źródło promieniowania jonizującego stanowią izotopy promieniotwórcze, które w postaci igieł, ziaren, kapsułek lub drutu aplikuje się na powierzchnię skóry (brachyterapia powierzchniowa), do jam ciała (brachyterapia dojamowa), a także do guza nowotworowego lub w otaczające tkanki (brachyterapia śródtkankowa). Do najczęściej stosowanych izotopów należą cez-137 ( $^{137}\text{Cs}$ ), iryd-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ) i jod-125 ( $^{125}\text{I}$ ). Rozwój brachyterapii doprowadził do opracowania techniki *remote afterloading*. Metoda w pierwszym etapie polega na zakładaniu aplikatorów lub przewodnic i kontroli radiologicznej położenia. W kolejnym etapie następuje aplikacja źródeł promieniotwórczych, ładowanych automatycznie ze zdalnym sterowaniem, co pozwala na uniknięcie narażenia personelu na napromienianie i poprawę jakości leczenia [5].

W zależności od zamierzonego celu radioterapii wyróżnia się leczenie radykalne lub paliatywne.

Napromienianie radykalne ma na celu zniszczenie wszystkich komórek nowotworowych w napromienianej przestrzeni i wymaga zastosowania wysokiej dawki całkowitej, która wynosi zwykle 50–70 Gy, podanej w małych dawkach dziennych (frakcyjnych), co pozwala na naprawę i regenerację zdrowych tkanek. Podstawowym efektem promieniowania jonizującego jest spowodowanie pęknięć nici DNA. Mechanizm wpływu radioterapii na komórkę jest dwojaki. Efekt bezpośredni oddziaływania fotonu promieniowania jonizującego powoduje powstanie wtórnego elektronu, bezpośrednio uszkadzającego strukturę DNA. Efekt pośredni, który wydaje się w głównej mierze odpowiedzialny za skutki radioterapii, związany jest z oddziaływaniem wtórnego elektronu na cząsteczkę wody i powstaniem wolnego rodnika, wywołującego w dalszej kolejności uszkodzenie DNA. Procesy naprawy uszkodzeń popromiennych DNA w komórkach nowotworu są mniej wydolne niż w komórkach prawidłowych, co powoduje większe uszkodzenie komórek nowotworowych niż zdrowych. Ponadto niektóre pierwotnie odporne na uszkodzenia popromienne komórki nowotworowe mogą się stać bardziej wrażliwe, dzięki wzrostowi nasycenia tlenem. Przyczyną śmierci komórki poddanej napromienianiu jest uszkodzenie DNA, które prowadzi do zaburzeń procesów fizjologicznych, a w konsekwencji do apoptozy. Z tego powodu wydolność procesów naprawczych w obrębie komórki oraz na poziomie narządu lub tkanki, ma kluczowe znaczenie dla skuteczności radioterapii nowotworów. Wyjściowa duża liczba komórek nowotworowych, które należy zniszczyć, znacznie ogranicza szanse na wyleczenie chorego, co powoduje, że celem radioterapii paliatywnej jest zmniejszenie masy nowotworu i łagodzenie objawów [6].

W ostatnich latach w medycynie paliatywnej istotną rolę odgrywa terapia radioizotopowa, czyli leczenie przy użyciu podawanych systemowo radioizotopów, wybiórczo gromadzonych w tkance nowotworowej, która została zapoczątkowana przez Pechera w latach 40. XX w. Obecnie do leczenia ognisk przerzutowych w układzie kostnym wykorzystywane są emitery promieniowania  $\beta$  w formie czystej lub skojarzonej z promieniowaniem  $\gamma$ , takie jak: stront-89 ( $^{89}\text{Sr}$ ), fosfor-32 ( $^{32}\text{P}$ ), samar-153 ( $^{153}\text{Sm}$ ), ren-186 ( $^{186}\text{Re}$ ), ren-188 ( $^{188}\text{Re}$ ) [7]. Prowadzone są badania nad połączeniem radioizotopu z przeciwciałem monoklonalnym [8] lub wykorzystaniem radu-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ), emitującego promieniowanie  $\alpha$  [9]. Wstępne wyniki badań z wykorzystaniem  $^{223}\text{Ra}$  wskazują na wysoką skuteczność terapeutyczną preparatu, przy minimalnym narażeniu na działania niepożądane promieniowania [10].

## WSKAZANIA DO RADIOTERAPII W ZAAWANSOWANEJ CHOROBIE NOWOTWOROWEJ

U osób z zaawansowaną chorobą nowotworową, których nie można wyleczyć, stosuje się radioterapię paliatywną w celu poprawy jakości i wydłużenia cza-

**Tabela 1.** Wskazania do paliatywnej radioterapii w leczeniu objawów [17]

Objaw	Przyczyna
<b>BÓL</b>	
kostny	przerzuty do kości
trzewny	przerzuty do tkanek miękkich
neuropatyczny	przerzuty do kości pierwotny guz lub przerzuty do tkanek miękkich guz zlokalizowany w tkance nerwowej
<b>Miejscowy ucisk</b>	
rdzenia kręgowego	przerzuty do przestrzeni nadtwardówkowej przerzuty do kości kręgosłupa
porażenie nerwów czaszkowych	przerzuty do kości podstawy czaszki przerzuty do opon guz mózgowia
<b>Zwężenie lub zamknięcie</b>	
oskrzela	guz oskrzela ucisk z zewnątrz przez powiększone węzły chłonne
przełyku	guz przełyku ucisk z zewnątrz przez powiększone węzły chłonne
żyły głównej górnej	pierwotny guz śródpiersia pierwotny guz płuca lub przełyku przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia
wodogłowie	nowotworowe zapalenie opon pierwotny lub przerzutowy guz mózgowia
obrzęk kończyn	przerzuty do węzłów chłonnych
<b>Krwawienie</b>	
krwiopłucie	pierwotny guz oskrzela przerzutowy guz oskrzela lub płuca
krwimocz	pierwotny guz nerki, moczowodu, pęcherza, prostaty
krwawienie z pochwy	pierwotny nowotwór pochwy, szyjki lub błony śluzowej trzonu macicy przerzuty do pochwy
krwawienie z odbytu	pierwotne nowotwory odbytu, odbytnicy i jelita grubego
krwawienia z powłok skórnych	owrzodzenia nowotworowe skóry

su przeżycia, poprzez złagodzenie lub zapobieganie wystąpieniu objawów. Do tego celu zwykle nie jest konieczne zniszczenie wszystkich komórek guza, a podanie dawki całkowitej rzędu 50–70 Gy, z reguły nie jest konieczne. Z tego powodu zazwyczaj stosuje się niższe dawki całkowite i wyższe dawki frakcyjne, z uwzględnieniem granic tolerancji tkanek zdrowych, w celu ograniczenia nasilenia odczynów popromiennych. Skrócenie czasu radioterapii do jednego lub kilku dni jest istotne, ponieważ długie leczenie może być bardzo obciążające i powodować niepotrzebną stratę ograniczonego czasu życia chorego. Przed kwalifikacją do radioterapii paliatywnej należy uwzględnić czynniki, które mogą w znaczący sposób wpłynąć na ostateczny wynik leczenia [11]. Do najważniejszych należy zaliczyć:

- ustalenie, czy objawy spowodowane są zmianą nowotworową, którą zamierza się napromieniać,
- dokładne zlokalizowanie guza pierwotnego lub przerzutu, który będzie napromieniany,
- ocena oczekiwanej korzyści po zastosowaniu radioterapii: złagodzenie objawów, poprawa jakości życia, wydłużenie czasu przeżycia, wpływ na stan ogólny chorego i rozważenie możliwości zastosowania innego leczenia, także z uwzględnieniem niedogodności związanych z napromienianiem.

Ustalenie przyczyny objawu z reguły związane jest z wykonywaniem badań obrazowych: zdjęcia rentgenowskiego, ultrasonografii, tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI), pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) i dopiero po jednoznacznym stwierdzeniu faktu, że przyczyną dolegliwości jest zmiana nowotworowa, można rozpocząć radioterapię. Lokalizacja zmiany pierwotnej lub przerzutu jest istotnym czynnikiem wpływającym na podjęcie decyzji o napromienianiu. W przypadku przerzutów do kości radioterapia najczęściej powoduje znaczne zmniejszenie natężenia bólu, zwykle bez istotnych objawów niepożądanych. Z kolei przy rozsiewie nowotworu do jelit i jamy otrzewnej, którym towarzyszą dolegliwości bólowe, nudności i wymioty, radioterapia w niewielkim stopniu wpływa na złagodzenie objawów, a z powodu odczynu popromiennego może spowodować większe nasilenie dolegliwości. Zalecane jest wówczas podawanie analgetyków [12] i leków przeciwwymiotnych [13] bądź rozważenie wdrożenia leczenia systemowego [14]. Niejednokrotnie systemowe leczenie onkologiczne, farmakoterapia bądź postępowanie niefarmakologiczne mogą przynieść znaczne korzyści w zakresie skutecznego leczenia objawów.

Wrażliwość tkanki nowotworowej na promienie jonizujące ma mniejsze znaczenie w paliatywnej niż w radykalnej radioterapii, ponieważ w tym przypadku nie jest konieczne zniszczenie wszystkich komórek guza. Pomimo tego decyzja o stosowaniu radioterapii

pii u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową powinna być dobrze przemyślana, ponieważ napromienianie niejednokrotnie nie daje natychmiastowego efektu, np. przy przerzutach do kości efekt leczenia można zaobserwować dopiero po kilku dniach lub tygodniach [15]. Ważnym czynnikiem, który wpływa na podjęcie decyzji o leczeniu jest stan ogólny chorych. Chorzy w ciężkim stanie ogólnym (stan aktywności wg skali Karnofsky'ego 50% i mniejszy lub wg skali ECOG 3–4) rzadko odnoszą korzyści z napromieniania. Radioterapia jest względnie przeciwwskazana, kiedy w napromienianym polu występuje płyn w jamie opłucnowej, stymulator bądź kardiowerter, w przypadku pojawienia się ostrego rozpadu guza nowotworowego, a także po podaniu pełnej dawki napromieniania w danej okolicy [16].

W radioterapii paliatywnej używa się zazwyczaj prostych technik, które pozwalają na znaczne skrócenie czasu przeznaczonego na zaplanowanie i przeprowadzenie leczenia, dlatego też najczęściej stosuje się napromienianie z jednego lub dwóch pól przeciwległych. Jest to szczególnie istotne dla chorych z silnymi dolegliwościami bólowymi i dusznością, którzy powinni być zabezpieczeni w analgetyki skutecznie łagodzące ból i leki zmniejszające uczucie duszności, zarówno podczas transportu, jak i w czasie planowania leczenia oraz jego przeprowadzania. Istnieje wiele różnych sposobów frakcjonacji stosowanych w paliatywnej radioterapii. Jednym z częściej stosowanych schematów jest podanie dawki całkowitej 20 Gy, w 5 dawkach frakcyjnych po 4 Gy, w czasie jednego tygodnia leczenia [1, 2, 4, 5, 11, 14]. Większość chorych dobrze toleruje ten rodzaj terapii, ale przy oczekiwanym dłuższym okresie przeżycia lub przy ponownym leczeniu właściwsze mogą być mniejsze dawki dzienne. Zastosować można wówczas dawki całkowite 20 lub 30 Gy, podane w 10 dawkach frakcyjnych, odpowiednio po 2 lub 3 Gy, przez 2 tygodnie [11]. W ostatnich latach proponowane są również schematy jednorazowego lub dwukrotnego podania wyższej dawki frakcyjnej, np. 8 Gy, u chorych w miernym stanie ogólnym, w celu skrócenia czasu leczenia i mniejszego obciążenia chorych radioterapią [14]. W tabeli 1. zebrano najczęstsze wskazania do paliatywnej radioterapii w leczeniu objawów zaawansowanej choroby nowotworowej [17].

Podsumowując – do najczęstszych wskazań do paliatywnej radioterapii zalicza się:

- onkologiczne stany nagłe: ucisk rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej,
- ból spowodowany przerzutami do kości, ból w klatce piersiowej w przebiegu raka płuca,
- zagrażające lub dokonane zamknięcie światła przełyku, tchawicy, większych oskrzeli, odbytnicy,
- krwioplucie, krwimocz, krwawienia z pochwy i odbytu,
- przerzuty do mózgowia,

- owrzodzenia nowotworowe skóry,
- nowotwory głowy i szyi, które powodują zaburzenia oddychania i odżywiania,
- guzy naciekające spłoty i korzenie nerwowe.

W dalszej części artykułu omówiono najczęstsze lokalizacje nowotworów pierwotnych i przerzutów, które stanowią wskazania do rozważenia napromieniania paliatywnego.

## RAK PŁUCA

Radioterapia paliatywna może być stosowana w leczeniu krwioplucia, bólu w klatce piersiowej, kaszlu, niedrożności większych oskrzeli i duszności, które należą do najczęstszych objawów raka płuca. Radioterapia wykazuje największą skuteczność w leczeniu krwioplucia i bólu w klatce piersiowej, wywołanego obecnością nowotworu [18]. Stosuje się różne schematy frakcjonowania o podobnej skuteczności: 10 frakcji po 3 Gy, 5 frakcji po 4 Gy lub 2 frakcje po 8 Gy, co 7 dni. W przypadku nacieków wewnątrzoskrzelowych, które powodują duszność, kaszel, krwioplucie i niedodmę, z powodzeniem stosowana jest paliatywna brachyterapia, postępowanie to może być również zalecane u chorych, u których wyczerpano możliwości teleterapii, z powodu wcześniej podanej dawki. W brachyterapii wprowadzany jest do światła oskrzela aplikator, ładowany radioizotopem irydu-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ), co pozwala na poprawę drożności oskrzela i zmniejszenie duszności, u co najmniej połowy leczonych chorych [19].

Brachyterapia w porównaniu z teleterapią jest metodą bardziej inwazyjną. W trakcie leczenia mogą wystąpić powikłania kardiologiczne, takie jak zaburzenia rytmu serca, hipotonia, rzadko zatrzymanie krążenia, popromienne zapalenie oskrzeli, które może spowodować zwłóknienie i obturację dróg oddechowych, wzrost temperatury ciała, niekiedy krwawienie i przetoka oskrzelowa [20]. Do brachyterapii kwalifikowani są chorzy we względnie dobrym stanie ogólnym, z prognozowanym czasem przeżycia powyżej 1–2 miesięcy [21]. Niski stopień sprawności chorych – wg skali ECOG (Zubroda) 3 – stanowi wskazanie do jednorazowego podania dawki 10–15 Gy/1 cm. Chorzy w dobrym stanie ogólnym ze wznową po teleterapii lub miejscowo zaawansowanym nowotworem otrzymują dawkę 18–22,5 Gy, w 3 frakcjach, w odstępie 7–10 dni [22].

W leczeniu zaawansowanego raka płuca stosowana jest również chemioterapia. Postępowanie takie jest uzasadnione u chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który jest nowotworem o wysokiej wrażliwości na leczenie chemiczne. W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), który jest mniej wrażliwy na leczenie cytostatykami, powinno ono być prowadzone u wybranych chorych, w dobrym

stanie ogólnym, bez cech wyniszczenia, u których występuje kaszel, krwioplucie i ból. Oprócz złagodzenia objawów wykazano także nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia po chemioterapii, pod warunkiem stosowania schematów z pochodnymi platyny. W przypadku raka gruczołowego i obecności mutacji w genie *EGFR* zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (gefitinibu lub erlotinibu) zamiast chemioterapii, pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi oraz wydłużyć czas przeżycia wolny od progresji choroby [23, 24]. Wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych (cetuksymab, bewacyzumab) [25] przy braku wiarygodnych czynników predykcyjnych, niewielkich korzyściach klinicznych i nasilonych działaniach niepożądanych nie jest zalecane [26].

## ZESPÓŁ ŻYŁY GŁÓWNEJ GÓRNEJ

Wskazaniem do paliatywnej radioterapii jest zespół żyły głównej górnej (ZZGG), zaliczany do onkologicznych stanów nagłych. Najczęstszą przyczyną ZZGG jest ucisk z zewnątrz, rzadziej zakrzepica lub bezpośredni naciek naczynia przez guz. Większość przyczyn jest spowodowana zmianami nowotworowymi w śródpiersiu, do rzadszych zalicza się tętniak aorty, przewlekłe zapalenie śródpiersia, uraz bądź zakrzepicę. U 75% chorych przyczynę ZZGG stanowi rak płuca (u 40% DRP), a u 15% chłoniak śródpiersia. Objawy ZZGG to bóle i zawroty głowy, senność, utrudnione połykanie, duszność, kaszel, chrypka, poszerzenie żył powierzchownych ramion i szyi, cechy krążenia obocznego, sinica i obrzęk twarzy [17].

Pomimo że ZZGG jest stanem nagłym, wymagającym szybkiego rozpoczęcia leczenia, obecnie uważa się, że przed rozpoczęciem terapii należy ustalić histologiczny typ nowotworu. Związane jest to z faktem, że u niektórych chorych leczenie może mieć charakter radykalny, a rokowanie zależy głównie od rodzaju nowotworu, a nie wyłącznie objawów ZZGG. W leczeniu stosuje się wysokie dawki glikokortykoidów (deksametazon 16–24 mg na dobę, najczęściej podawany drogą pozajelitową – dożylnie lub podskórną) [1, 2, 4, 5]. Ważnym elementem postępowania jest radioterapia, którą stosuje się jako pierwsze leczenie u chorych na NDRP. Zazwyczaj zaleca się krótki kurs napromieniania, podając dawkę całkowitą 20 Gy, w 5 dawkach frakcyjnych, na okolicę powiększonych węzłów chłonnych szyjno-nadobojczykowych i śródpiersia [27, 28]. Po 3 lub 4 tygodniach przerwy w napromienianiu ocenia się odpowiedź na leczenie i w przypadku regresji guza można powtórzyć radioterapię wg wspomnianego schematu lub podjąć próbę leczenia radykalnego, poprzez zmniejszenie dawki frakcyjnej i podwyższenie dawki całkowitej [29]. W przypadku nowotworów wrażliwych na cytostatyki (chłoniaki, DRP, rak gruczołu piersiowego, nowotwory zarod-

kowe), pierwszym sposobem postępowania onkologicznego jest chemioterapia, natomiast radioterapia jest stosowana przy niepowodzeniu leczenia chemicznego. W sytuacji bardzo nasilonych objawów szybszy efekt terapeutyczny można uzyskać, zakładając protezę żyły głównej górnej, a następnie wdrażając leczenie onkologiczne [30].

## RAK PRZEŁYKU I NOWOTWORY ŻOŁĄDKA

W zaawansowanym raku przełyku może dochodzić do zwężenia lub zamknięcia jego światła, co często utrudnia lub uniemożliwia połykanie (dysfagia) i/lub wywołuje ból podczas połykania (odynofagia). Przyczyną dolegliwości jest najczęściej rozrost guza przełyku, rzadziej gardła dolnego, wpustu żołądka, ucisk z zewnątrz przez powiększone węzły chłonne śródpiersia, nowotwory grasicy, gruczołu tarczowego lub przylegającego oskrzela. Wyższość radioterapii nad innymi metodami leczenia, takimi jak endoskopowe rozszerzenie, protezowanie czy laseroterapia, polega na zmniejszeniu masy guza, poprawie w zakresie połykania i znacznym zmniejszeniu dolegliwości bólowych. Najczęściej stosowany jest krótki kurs (20–30 Gy w czasie 1–2 tygodni) teleterapii, co powoduje ustąpienie objawów u ok. 80% chorych [28]. Obecność lub zagrożenie wystąpienia przetoki do dróg oddechowych oraz krwotok stanowią przeciwwskazania do leczenia promieniami. Efekt radioterapii często nie jest natychmiastowy, ponadto może wystąpić nasilenie dolegliwości z powodu odczynu w trakcie napromieniania lub po nim, wymagające stosowania płynnej diety i podawania środków osłaniających śluzówkę (inhibitory pompy protonowej, siemię lniane). Niekiedy u chorych w dobrym stanie ogólnym i z wyłącznie miejscowo zaawansowanym procesem nowotworowym można zastosować wyższe dawki całkowite (50 Gy podane w ciągu 5 tygodni leczenia), co pozwala na uzyskanie lepszych i bardziej długotrwałych efektów napromieniania.

Alternatywną metodę leczenia stanowi brachyterapia, czyli napromienianie ze źródła wprowadzonego do światła przełyku, która pozwala na uzyskanie trwałej poprawy w zakresie połykania u ponad 50% leczonych chorych [31]. Inne metody leczenia miejscowego obejmują poszerzanie przełyku laserem lub stosowanie terapii fotodynamicznej. W leczeniu dysfagii przydatne jest również protezowanie przełyku, zwłaszcza u chorych z przetokami [32]. Przy braku możliwości połykania pokarmu, można rozważyć założenie zgłębnika nosowo-żołądkowego, gastrostomii odżywczej, przy naciekaniu żołądka – jejunostomii, a u wybranych chorych również żywienia pozajelitowego [33].

Paliatywna chemioterapia w porównaniu z leczeniem objawowym u pacjentów na gruczolakoraka, zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego,

pozwała na wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia. W leczeniu raka gruczołowego stosuje się schematy dla terapii raka żołądka. U chorych z nadekspresją antygenu HER2 dodanie trastuzumabu do chemioterapii z cisplatiną i fluoropirydyną, w leczeniu pierwszej linii, zwiększyło medianę czasu przeżycia chorych o blisko 3 miesiące [34]. W przypadku nieresekcyjnego raka żołądka okolicy wpustu lub odźwiernika radioterapia paliatywna w dawce 30 Gy podana w 10 frakcjach może na 3–6 miesięcy zmniejszyć krwawienie z guza i tym samym ograniczyć niedokrwistość oraz poprawić pasaż pokarmów [35].

## RAK PIERSI I NOWOTWORY SKÓRY

W przypadku wznowy miejscowej procesu nowotworowego lub nieoperacyjnego raka gruczołu piersiowego napromienianie może przedłużyć życie i poprawić jakość życia chorych. Celem radioterapii jest zapobieganie lub łagodzenie objawów miejscowo rozwijającego się procesu nowotworowego (owrzodzenia), do których należą ból, przykry zapach i krwawienia [14, 36]. Stosuje się różne schematy frakcjonowania o podobnej skuteczności: 10 frakcji po 3 Gy, 5 frakcji po 4 Gy, przy czym u chorych w złym stanie ogólnym możliwe jest podanie jednej frakcji po 8 Gy lub 10 Gy. Najczęściej wznowę procesu nowotworowego na powierzchni ściany klatki piersiowej napromienia się wiązką elektronów o energii dobranej indywidualnie do grubości nacieku. Wstępne wyniki wskazują na korzystne efekty skojarzenia hipertermii z teleterapią, w osiągnięciu miejscowej kontroli zmian powierzchniowych [37, 38]. Inną metodą radioterapii pozwalającą na korzystny rozkład dawki na powierzchni ściany klatki piersiowej jest brachyterapia kontaktowa, która może być stosowana w leczeniu rozległych wznów nowotworu położonego powierzchniowo. W przypadku nacieków nowotworowych penetrujących głębiej, które wymagają dokładnego przylegania aplikatora do powierzchni guza, stosuje się wyciski, czyli aplikatory indywidualne.

W przypadku chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi, u których z różnych powodów nie jest możliwe wykonanie zabiegu chirurgicznego lub wdrożenie leczenia systemowego, radioterapia może mieć charakter radykalny (zwykle dawka całkowita 60 Gy, podana w ciągu 6 tygodni), choć uzyskiwane wyniki są gorsze od postępowania chirurgicznego [39, 40]. W przypadku możliwości wykonania paliatywnego zabiegu chirurgicznego przeprowadza się mastektomię prostą, czyli amputację samej piersi (*toilet mastectomy*), lub usunięcie wznowy miejscowej [41, 42].

Radioterapia paliatywna jest przydatna w leczeniu nowotworów skóry (raka i czerniaka), które podobnie jak zaawansowany rak piersi, powodują objawy miej-

scowe. Rak skóry podobnie do raka piersi charakteryzuje się naciekającym wzrostem, ale proces ten przebiega wolniej, a prawdopodobieństwo wywołania przerzutów jest znacznie mniejsze. Nieleczony rak skóry może powodować zniszczenie dużych powierzchni skóry i destrukcję narządów leżących poniżej nacieku. Radioterapia stosowana nawet przy znacznych naciekach skóry pozwala uzyskać kontrolę miejscową i uniknąć zabiegów rekonstrukcyjnych. W raku skóry stosuje się zarówno teleterapię, jak i brachyterapię. W teleterapii najczęściej wykorzystuje się promieniowanie o niskiej energii lub elektrony o energii, dobranej odpowiednio do grubości nacieku. Z uwagi na możliwość uzyskania wysokiej jednorodności dawki w obszarze zaplanowanym, brachyterapia powinna być rozważana w pierwszej kolejności przy kwalifikacji do napromieniania nowotworów skóry o niewielkich rozmiarach, zwłaszcza na obszarach krzywizn anatomicznych i w pobliżu narządów krytycznych (okolica nosa i oczodołów, ściana klatki piersiowej).

Prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego, nawrotowego raka skóry za pomocą aplikatorów kontaktowych dla brachyterapii o wysokiej mocy dawki (HDR) wynosi 87% [43]. Paliatywna teleterapia raka skóry polega na podaniu dawki całkowitej 20–30 Gy, w ciągu 1–2 tygodni, co zwykle zapobiega rozrostowi guza i krwawieniu. W raku podstawnokomórkowym skóry bez przerzutów można podjąć próbę radioterapii radykalnej (dawka całkowita 60–70 Gy, podana w ciągu 6–7 tygodni). W przypadku rozwoju guzów grzybiastych skóry, zwłaszcza okolicy węzłów chłonnych szyi i pachwin, krótki kurs radioterapii pozwala na zapobieganie lub łagodzenie objawów miejscowych, zwłaszcza krwawienia. W przypadku zaawansowanego czerniaka złośliwego skóry, który często powoduje krwawienia, leczenie polega na zastosowaniu dawki całkowitej 30–36 Gy, w dawkach frakcyjnych po 6 Gy, podawanych 2–3 razy w tygodniu [44].

## NOWOTWORY GŁOWY I SZYI

Nowotwory głowy i szyi obejmują grupę raków zlokalizowanych w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa i zatoki oboczne nosa) oraz nowotwory ucha, gruczołów ślinowych i tarczycy. Nowotwory te z reguły utrudniają podstawowe funkcje życiowe: oddychanie, odżywianie i mowę, a niekiedy upośledzają wzrok, słuch, smak, węch i inne czynności układu nerwowego. Nowotwory głowy i szyi najczęściej rozwijają się miejscowo, a objawy związane są zwykle z lokalnym rozrostem guza, dlatego podstawowymi metodami leczenia są zabiegi chirurgiczne i radioterapia [45].

Radioterapia nowotworów głowy i szyi jest trudna ze względu na umiejscowienie guza w pobliżu

narządów wrażliwych na promienie jonizujące (mózgowie, rdzeń kręgowy, gałki oczne, ucho, ślinianki). W miejscowo zaawansowanych nowotworach głowy i szyi konieczne jest zazwyczaj podanie wysokiej dawki całkowitej (50–70 Gy), ponieważ skuteczność radioterapii zależy od stopnia zniszczenia guza. W ostatnich latach techniki radioterapii uległy zasadniczym zmianom. Oparte są na trójwymiarowym komputerowym systemie planowania leczenia (radioterapia konformalna) lub napromienianiu z modulacją intensywności dawki (*intensity modulated radiotherapy* – IMRT), co pozwala na bezpieczne podanie wysokiej, jednorodnej dawki w objętości napromienianej, przy równoczesnym podwyższeniu dawki w części napromienianej objętości, a zarazem maksymalnej ochronie tkanek prawidłowych. Dodatkowym utrudnieniem leczenia jest częste występowanie ostrych odczynów popromiennych w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, gardła, krtani i skóry w obszarze objętym napromienianiem.

W przypadku miejscowo zaawansowanych nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi, u chorych z przeciwwskazaniem do radiochemioterapii i z ekspresją EGFR, dodanie do radioterapii przeciwciała monoklonalnego hamującego ten receptor (cetuksymab) zwiększa odsetek wyleczeń miejscowych i zmniejsza śmiertelność, bez nasilenia działań niepożądanych radioterapii [46, 47]. U wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym (stan sprawności wg ECOG 0–2), u których wyczerpano możliwości leczenia chirurgicznego lub radioterapii, można zastosować paliatywną chemioterapię, choć leczenie to prawdopodobnie nie powoduje wydłużenia czasu przeżycia (z wyjątkiem nisko zróżnicowanego raka nosowej części gardła) i obciążone jest licznymi objawami niepożądanymi [48, 49].

## NOWOTWORY MIEDNICY

Radioterapia paliatywna jest stosowana u chorych ze znacznym krwawieniem, a także z nasilonymi dolegliwościami bólowymi w miednicy. Nowotwory zlokalizowane w miednicy małej mogą powodować krwawienia z dróg moczowych, rodnych i odbytnicy. Krwawienia z układu moczowego najczęściej wywołuje naciek pęcherza moczowego spowodowany przez rozwój nowotworu pierwotnego lub wtórnego pochodzącego z szyjki macicy lub odbytnicy, rak nerki lub naciek cewki moczowej przez raka prostaty. Do innych przyczyn należą infekcyjne i chemiczne zapalenie pęcherza moczowego (najczęściej po podaniu cyklofosfamidu i ifosfamidu), późne teleangiektazje po radykalnym napromienianiu pęcherza, rzadziej trombocytopenia lub zaburzenia krzepnięcia. Istotne jest ustalenie miejsca krwawienia poprzez badanie tomograficzne, cystoskopię lub urografię.

Rola paliatywnej radioterapii polega na osiągnięciu hemostazy, najczęściej po niepowodzeniu leczenia zachowawczego (etamsylat, kwas traneksamowy, diatermia – cystoskopia). Zazwyczaj stosuje się krótki kurs napromieniania (dawka całkowita 20 Gy, podana w 5 dawkach frakcyjnych, po 4 Gy), obejmując naciek polami naświetlanymi. Objawem niepożądanym radioterapii jest biegunka. Napromienianie może być również prowadzone z założeniem radykalnym u chorych z miejscowo zaawansowanymi nowotworami pęcherza moczowego [50] i prostaty [51], w tym ostatnim stosuje się także brachyterapię [52]. W stadium rozsiewu, w leczeniu raka gruczołu krokowego istotną rolę odgrywa hormonoterapia [53], a w raku pęcherza moczowego, u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez przerzutów do kości i narządów wewnętrznych (wątroba, płuca) można rozważyć paliatywną chemioterapię [54, 55]. Radioterapia odgrywa istotną rolę w leczeniu radykalnym nowotworów odbytnicy, najczęściej w skojarzeniu z chirurgią [56, 57].

Krwawienia z dróg rodnych są najczęściej wywołane nowotworami macicy (rakiem szyjki i błony śluzowej trzonu oraz mięsakami) lub naciekiem nowotworowym szerzącym się przez ciągłość z sąsiednich narządów. Zazwyczaj dawka 20 Gy, podana w 5 frakcjach na okolicę nacieku nowotworowego, skutecznie hamuje krwawienia w przebiegu raka szyjki macicy [58], a w przypadku miejscowo rozwijającego się guza niejednokrotnie możliwa jest próba leczenia radykalnego, podobnie jak w zaawansowanych miejscowo nowotworach pęcherza, odbytnicy i błony śluzowej trzonu macicy [59–61].

U chorych z rakiem szyjki macicy w stadium miejscowego zaawansowania choroby, zwłaszcza przy rozsiewie nowotworu, można rozważyć leczenie chemiczne, które stosuje się równocześnie z napromienianiem [62]. Obecność przetok: odbytniczko-pochwowej, pęcherzowo-pochwowej lub rozległego naciekania pęcherza moczowego bądź odbytnicy, stanowi przeciwwskazanie do paliatywnej radioterapii. W przypadku krwawień ze sklepienia lub śluzówki pochwy, preferowane jest leczenie miejscowe (brachyterapia śródjamowa – napromienienie nacieku w ścianie pochwy, za pomocą wprowadzonego źródła promieniowania). W przypadku głębszych nacieków (powyżej 5–10 mm) wokół sromu, pochwy i tkanek okołocewkowych stosuje się w znieczuleniu ogólnym brachyterapię śródtkankową, wprowadzając igły pod kontrolą USG w miejsce nacieku, z następnym późniejszym doładowaniem źródeł, stosując technikę *remote after-loading* [17].

## PRZERZUTY DO UKŁADU KOSTNEGO

Najczęstszym umiejscowieniem przerzutów nowotworowych, które stanowi wskazanie do paliatywnego

napromieniania, jest układ kostny. Leczenie przerzutów do kości obejmuje znaczną część pracy wykonywanej w zakładach radioterapii i stanowi ok. 20% wszystkich napromienianych chorych [63]. Przerzuty do kości występują, zależnie od rozpoznania ogniska pierwotnego, u ok. 30–85% chorych, którzy zmarli z powodu choroby nowotworowej. Najczęściej przyczyną przerzutów do kości jest rak gruczołu piersiowego, prostaty, płuca, tarczycy, nerki i postać kostna szpiczaka mnogiego. Jednym z częstych objawów przerzutów do kości jest ból, który występuje u ok. 70% chorych i jest najczęstszym rodzajem bólu u chorych na nowotwory [64]. Patogeneza bólu pochodzącego z przerzutowo zmienionej kości i mechanizm działania analgetycznego radioterapii nie zostały do chwili obecnej w pełni wyjaśnione. Ból prawdopodobnie jest wywołany działaniem cytokin prozapalnych (prostaglandyny, interleukiny), zaburzeń mechanicznych kości, a także uszkodzeniem nerwów. Efekt analgetyczny radioterapii, oprócz zniszczenia części komórek nowotworowych, jest prawdopodobnie związany z oddziaływaniem cytotoksycznym napromieniania na komórki (makrofagi) wydzielające chemiczne mediatory, które są odpowiedzialne za wystąpienie bólu. Najczęstszym objawem świadczącym o przerzucie nowotworowym do układu kostnego jest bolesność uciskowa lub opukowa zajętego obszaru. Niekiedy przerzuty do kości nie powodują dolegliwości bólowych, wówczas często dopiero wystąpienie złamania patologicznego pozwala ustalić prawidłowe rozpoznanie. Podejrzenie przerzutu do kości powinno zostać potwierdzone badaniem scyntygraficznym i radiologicznym [65].

Radioterapia miejscowa jest skutecznym sposobem łagodzenia bólu u chorych z bólem kostnym w sytuacji, kiedy podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, glikokortykoidów i opioidów nie przynosi wystarczającego złagodzenia bólu [66]. Wskazane jest wówczas podawanie bisfosfonianów, które oprócz efektu analgetycznego [67] zapobiegają dalszej destrukcji kości, m.in. poprzez zahamowanie nadmiernej aktywności osteoklastów [68]. Radioterapia paliatywna powoduje skuteczne uśmierzanie bólu u chorych z bólem kostnym o słabym, umiarkowanym, a także silnym natężeniu.

Miejscowe napromienianie powoduje częściowe lub całkowite zmniejszenie bólu łącznie u 80–90% leczonych chorych [69]. Efekt analgetyczny radioterapii zazwyczaj utrzymuje się przez długi czas, choć może nie być obserwowany od razu, a dopiero po kilku dniach lub nawet tygodniach. Zazwyczaj uśmierzanie bólu jest trwałe – ok. 60% leczonych chorych przeżywających rok lub więcej pozostaje wolnych od bólu [69]. Jednak u części chorych, zwłaszcza napromienianych jedną frakcją, może zaistnieć konieczność ponownego zastosowania radioterapii [70]. Miejscowe napromienianie może być również przydatne

u chorych ze złamaniami patologicznymi, zwłaszcza gdy nie można wykonać zabiegu chirurgicznego zespolenia odłamów kostnych (najczęściej przy złamaniach kompresyjnych kręgow, kości obręczy, żeber), co stanowi najbardziej skuteczne postępowanie przy złamaniach kości długich [16].

W napromienianiu przerzutów kostnych stosowane są różne sposoby frakcjonowania. Przeprowadzone dotychczas badania prospektywne z randomizacją wykazały taką samą skuteczność leczenia przerzutów kostnych jedną frakcją 8 Gy, jak dawką całkowitą 30 Gy podaną w 10 frakcjach [71]. W prospektywnym badaniu klinicznym stwierdzono wysoką skuteczność leczenia przy użyciu jednej frakcji 6 Gy [72]. Badanie, w którym dokonano porównania leczenia przy zastosowaniu dawki 8 Gy i 4 Gy w jednej frakcji, wykazało wyższą skuteczność napromieniania dawką 8 Gy [73]. Leczenie wyższą dawką całkowitą w mniejszych dawkach frakcyjnych przez dłuższy okres cechuje podobna skuteczność do leczenia pojedynczymi lub kilkoma wysokimi frakcjami, choć przy tym pierwszym postępowaniu wykazano, że rzadziej konieczne jest ponowne napromienianie chorych [74]. Obecnie napromienianie wysokimi, pojedynczymi frakcjami jest powszechnie stosowane w leczeniu przerzutów kostnych, zwłaszcza do żeber i kości długich, szczególnie u chorych z przewidywanym krótkim czasem przeżycia i w złym stanie ogólnym. Ten rodzaj radioterapii rzadziej stosuje się u chorych z przerzutami do kręgosłupa, ponieważ istnieje obawa o powikłania popromienne w rdzeniu kręgowym, zwłaszcza przy prognozowanym dłuższym czasie przeżycia, stąd najczęściej napromienia się wówczas chorych wg schematu leczenia 5 frakcji po 4 Gy lub 10 frakcji po 3 Gy [75]. Przeprowadzone przeglądy systematyczne i metaanalizy badań klinicznych z randomizacją nie wykazały istotnych różnic pomiędzy leczeniem jedną frakcją 8 Gy a stosowaniem terapii kilkoma frakcjami w zakresie analgezji; jak wspomniano, przy leczeniu jedną frakcją częściej może istnieć konieczność ponownego napromieniania [76–78].

W przypadku wystąpienia dolegliwości bólowych spowodowanych mnogimi przerzutami do kości stosuje się radioterapię miejscową kilku okolic kośćca, leczenie radioizotopami lub napromienianie połowy ciała (*hemibody irradiation*). Ten ostatni sposób leczenia wiąże się z koniecznością właściwej kwalifikacji i przygotowania chorego do napromieniania [79]. Ze względu na możliwość pojawienia się wczesnych objawów niepożądanych: nudności, wymiotów, biegunki, leukopenii, małopłytkowości, do leczenia kwalifikuje się zwykle chorych z wartościami płytek krwi powyżej 100 tys./ml i leukocytów powyżej 3 tys./ml. Przed napromienianiem i po napromienianiu podaje się leki przeciwwymiotne i kortykosteroidy, w razie wystąpienia biegunki stosuje się zazwyczaj loperamid. Dawka zalecana dla dolnej połowy ciała wynosi 8 Gy,



natomiast dla górnej połowy ciała, z powodu ryzyka ciężkiego powikłania, jakim jest popromienne zapalenie płuc, dawka jest niższa i wynosi 6 Gy [80]. Korzystne efekty analgetyczne obserwuje się u ponad 80% leczonych chorych [81, 82].

W przypadku hiperkalcemii i zmian osteolitycznych w kościach wskazane jest zastosowanie bisfosfonianów, które zmniejszają ryzyko wystąpienia kolejnych przerzutów kostnych i powikłań, a także poprzez zmniejszenie nasilenia bólu, skutkują poprawą jakości życia chorych [83]. Głównym przeciwwskazaniem do stosowania bisfosfonianów jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 3,0 mg/dl). Nowszym preparatem, który nie wymaga modyfikowania dawki u chorych z zaburzeniami funkcji nerek, jest denosumab – monoklonalne przeciwciało, skierowane przeciw ligandowi receptora RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa B*). Denosumab w porównaniu z bisfosfonianami, np. zoledronianem, zmniejsza ryzyko i opóźnia występowanie powikłań kostnych [84]. Pacjenci przyjmujący ten lek są jednak bardziej narażeni na ryzyko rozwoju hipokalcemii. Lek stosuje się drogą podskórną w dawce 120 mg co 4 tygodnie.

Nowszym rodzajem terapii mnogich przerzutów do kości jest leczenie systemowe przy użyciu wstrzykiwanego do krwiobiegu radioaktywnego izotopu – najczęściej  $^{89}\text{Sr}$  lub  $^{153}\text{Sm}$ , które dostarczają promieniowanie do obszarów przerzutowo zmienionych i charakteryzują się największą aktywnością [85, 86]. Postępowanie takie zalecane jest najczęściej u chorych z przerzutami o charakterze osteoblastycznym (rak stercza, rak pęcherza moczowego) lub mieszanym (rak prostaty, rak piersi). Leczenie izotopami jest mniej skuteczne w przerzutach o charakterze osteolitycznym, które występują w przebiegu raka płuca, nerki i u większości chorych na raka piersi. Skuteczność leczenia systemowego radioizotopem  $^{89}\text{Sr}$  jest porównywalna z radioterapią miejscową [87]. Warunkiem prowadzenia terapii izotopami jest prawidłowa funkcja nerek i szpiku kostnego (wartości erytrocytów, płytek krwi i leukocytów w normie) oraz zdolność wydalania moczu [88].

Odwracalna mielosupresja będąca efektem niepożądanym leczenia radioizotopami wymaga oznaczenia morfologii krwi. W przypadku leczenia preparatem  $^{89}\text{Sr}$  zaleca się przeprowadzenie trzech badań morfologii krwi w ciągu pierwszych 3 miesięcy po podaniu leku (największy spadek liczby leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 4–8 tygodniach po leczeniu, po 6 miesiącach wartości wracają do normy). W przypadku terapii  $^{153}\text{Sm}$  liczba krwinek białych i trombocytów osiąga najniższe wartości w ciągu 3–5 tygodni po podaniu leku, a w czasie 8 tygodni powraca do wartości wyjściowych. Efekt analgetyczny leczenia może wystąpić ze znacznym opóźnieniem (do kilku tygodni), ponadto u 10–20% chorych podobnie jak w przypadku radioterapii miejscowej [75] przez

pierwsze dni obserwuje się nasilenie bólu (*flare syndrome*) [89].

W razie nawrotu dolegliwości bólowych możliwe jest ponowne zastosowanie radioizotopu  $^{89}\text{Sr}$  po upływie 3 miesięcy, a w przypadku  $^{153}\text{Sm}$  po 8 tygodniach od poprzedniego podania leku, przy czym należy zwrócić uwagę na parametry krwi, zwłaszcza u chorych z niską rezerwą szpikową [90]. Nie jest z kolei zalecane ponowne stosowanie radioizotopów u chorych, u których nie stwierdzono efektu analgetycznego po podaniu poprzednich dawek. Przeprowadzone do tej pory badania wskazują na porównywalną do terapii  $^{89}\text{Sr}$  skuteczność leczenia cytostatykami (5-fluorouracylem, epirubicyną, mitomycyną C) w zakresie analgezji u chorych z bolesnymi przerzutami do kości, w przebiegu opornego na leczenie hormonalne raka gruczołu krokowego, jednak chemioterapia powodowała więcej objawów niepożądanych [91]. Należy podkreślić, że kwalifikacja do terapii radiofarmaceutykami powinna być elementem całościowego planu postępowania u danego chorego, który uwzględni stan ogólny, leczenie przeciwnowotworowe systemowe, radioterapię, medycynę nuklearną i leczenie objawowe [92].

## UCISK RDZENIA KRĘGOWEGO

Przerzuty do kręgosłupa są bardzo częste i wymagają leczenia nie tylko z powodu bólu, lecz także obecności lub wysokiego ryzyka wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego. Zespół ucisku rdzenia kręgowego występuje dość rzadko, bo u ok. 3–5% chorych na nowotwory i u ok. 10–20% pacjentów z rozpoznaniem przerzutów do kręgosłupa. Do nowotworów, które są najczęstszą przyczyną ucisku rdzenia kręgowego, należą rak piersi, płuca, prostaty, rzadziej rak nerki i chłoniaki. Pierwszym objawem ucisku rdzenia jest najczęściej (u 80% chorych) ból w plecach, nasilający się pod wpływem kaszlu, kichania, poruszania się, najczęściej w okolicy piersiowej lub lędźwiowej i rzadko szyjnej kręgosłupa. Niejednokrotnie dopiero w późniejszym czasie pojawiają się zaburzenia czucia w obszarze unerwienia objętego uszkodzeniem i osłabienie siły mięśniowej, zwykle kończyn dolnych (szczególnie części proksymalnych – utrudnione wchodzenie po schodach i wstawanie z krzesła), a następnie zaburzenia funkcji zwieraczy i impotencja, co często powoduje opóźnienie rozpoznania.

Zaburzenia neurologiczne są zależne od miejsca uszkodzenia rdzenia kręgowego, ostatnie wymienione dwa objawy mogą występować bez zaburzeń ruchowych i czucia – są one zwykle charakterystyczne dla uszkodzenia stożka rdzeniowego. Przy ucisku ogona końskiego najczęściej obserwuje się obustronne zaburzenia czucia okolicy okołoodbytniczej, tylnej powierzchni uda lub bocznej powierzchni kończyn

dolnych oraz hipotonię, arefleksję, zaniki mięśniowe i faskykulacje. Często występuje bolesność zajętej okolicy kręgosłupa – przy uszkodzeniu kręgosłupa piersiowego ból najczęściej ma charakter opasujący, przy zmianach w odcinku szyjnym i lędźwiowym zwykle jest jednostronny (ból korzeniowy), często promieniuje do kończyny. Najczęstszą lokalizacją zmian (70%) jest odcinek piersiowy rdzenia, rzadziej krzyżowo-lędźwiowy (20%) i szyjny (10%). U ok. 10% chorych przyczyną objawów jest penetracja nowotworu (zwykle chłoniaka) do kanału kręgowego z okolicy okołokręgowej, rzadziej przerzut w obrębie rdzenia kręgowego [93].

Najważniejszymi czynnikami prognostycznymi są wyjściowy stopień zaburzeń funkcji neurologicznych przed rozpoczęciem leczenia oraz tempo postępu objawów. Bardzo ważne jest szybkie rozpoznanie bądź wykluczenie ucisku rdzenia kręgowego. W postawieniu właściwej diagnozy bardzo pomocne jest badanie MRI, obrazujące struktury wewnątrz kanału kręgowego, kręgosłupa i okolicy okołokręgosłupowej, co pozwala również na zaplanowanie leczenia. Należy wykonać badanie całego kręgosłupa, aby nie przeoczyć zmian występujących na różnych poziomach. Przy braku możliwości wykonania badania MRI, zaleca się badanie TK, mniej przydatne jest zdjęcie rentgenowskie podejrzanego odcinka kręgosłupa, które może wykazać jedynie większe zmiany w kośćcu, lub mielografia wykonywana sporadycznie w przypadku braku dostępu do MRI i TK [94].

W leczeniu wstępnym ucisku rdzenia kręgowego stosuje się glikokortykoidy w dużych dawkach (deksametazon 16–32 mg na dobę), w piśmiennictwie podawane są wyższe dawki (do 100 mg deksametazonu na dobę), choć ich większa skuteczność w porównaniu z mniejszymi dawkami jest wątpliwa, a ryzyko działań niepożądanych większe [95]. U części chorych, zwłaszcza przy pojedynczej zmianie nowotworowej, która wywołuje ucisk rdzenia kręgowego, oraz w przypadku złamania kompresyjnego kręgu z wпадnięciem do kanału kręgowego zalecane jest rozważenie leczenia operacyjnego [11]. Jednym ze wskazań do wykonania zabiegu jest również lokalizacja szyjna, która grozi porażeniem mięśni oddechowych i przepony, leczenie chirurgiczne może być również rozważane przy niepowodzeniach radioterapii [96].

Radioterapia jest uważana za metodę z wyboru w leczeniu ucisku rdzenia kręgowego o podłożu nowotworowym. Niezbędne jest pilne rozpoczęcie napromieniania, zwłaszcza u chorych z zachowanymi funkcjami neurologicznymi [97]. Wyniki leczenia zależą bowiem głównie od czasu ustalenia rozpoznania, stanu neurologicznego przy rozpoczęciu radioterapii, szybkości rozwoju objawów i rozległości zmian. U chorych z niedowładami szansa powrotu funkcji neurologicznych jest niewielka (do 42%), a u 20–25% podczas napromieniania dochodzi do

pogorszenia. Z kolei radioterapia rozpoczęta wcześniej przed wystąpieniem zaburzeń neurologicznych umożliwia ich zachowanie u 79% chorych [17]. Ważne jest szybkie ustalenie rozpoznania i skierowanie chorego do radioterapeuty, ponieważ radioterapia powinna się rozpocząć możliwie jak najszybciej (godziny), przy wprowadzeniu wysokich dawek glikokortykoidów możliwa jest kilkunastogodzinna zwłoka w rozpoczęciu napromieniania. Zazwyczaj stosuje się schemat leczenia 5 frakcji po 4 Gy lub 10 frakcji po 3 Gy [4]. Oprócz korzystnego wpływu na zachowanie funkcji neurologicznych radioterapia powoduje łagodzenie bólu. W przypadku ucisku rdzenia wywołanego ogniskiem przerzutowym obejmującym do 3 kręgow i brakiem przerzutów do kości i narządów trzewnych zastosowanie radioterapii pozwala u większości leczonych chorych na uzyskanie poprawy (40%) bądź stabilizacji (54%) funkcji neurologicznych, ponadto wydłuża czas przeżycia [98]. U chorych na nowotwory wrażliwe na leczenie cytostatykami (chłoniaki, szpiczak mnogi, DRP) pierwszym leczeniem ucisku rdzenia kręgowego jest chemioterapia [99].

## PRZERZUTY DO MÓZGOWIA

Ważnym wskazaniem do paliatywnej radioterapii są przerzuty do mózgowia, które powodują znaczne obniżenie jakości życia oraz pogorszenie rokowania chorych. W uogólnionej chorobie nowotworowej przerzuty do mózgowia występują u ok. 25% chorych (w badaniach autopsyjnych u 50%), najczęściej w przebiegu raka płuca, nerki, tarczycy, piersi, okrężnicy i czerniaka. Do objawów przerzutów do mózgu zalicza się obustronne bóle głowy o charakterze rozlanym, wymioty, napady padaczkowe, niedowłady i inne zaburzenia funkcji neurologicznych; objawy mogą być wywołane wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym, spowodowanym przez reaktywny obrzęk mózgu, który przy braku właściwego leczenia może doprowadzić do wgłobienia mózgu. W leczeniu i profilaktyce ciasnoty śródczaszkowej stosuje się glikokortykoidy (deksametazon w dawce 12–24 mg/dobę) i płyny hiperosmolarne – mannitol 20% (20–100 g/dobę), w połączeniu z lekami moczopędnymi [100].

W przypadku pojedynczego przerzutu do mózgu, zwłaszcza przy opanowanym ognisku pierwotnym, można rozważyć usunięcie guza bez następczej radioterapii lub z następczą radioterapią, zależnie od rodzaju nowotworu i czasu, jaki upłynął od leczenia ogniska pierwotnego [11]. Pierwszoplanowym leczeniem przerzutów do mózgu pozostaje jednak radioterapia. Przeciwwskazaniami do zastosowania radioterapii przerzutów do mózgowia są zły stan ogólny chorego (ECOG 4, < 50% w skali Karnofsky'ego), wzmożone ciśnienie śródczaszkowe niekontrolowane lekami przeciwobrzękowymi, brak logicznego

kontakty z chorym, świeże zmiany zapalne i ropne skóry głowy. Od kilku lat w niektórych ośrodkach istnieje możliwość prowadzenia stereotaktycznej radiochirurgii (SRCh) i stereotaktycznej radioterapii frakcjonowanej (SRF). Wymienione metody radioterapii polegają na dokładnej lokalizacji przerzutowego guza przy zastosowaniu badań obrazowych (TK, MRI), a następnie na precyzyjnym obliczeniu rozkładu dawki i napromienianiu w specjalnej ramie stereotaktycznej, która zapewni dużą dokładność. Dawki podawane jednorazowo w SRCh (12–25 Gy) lub w SRF (kilka frakcji po 5–7 Gy) są równoważne kilkutygodniowemu napromienianiu, przy frakcjonacji 2 Gy dziennie [101].

Przeprowadzone przez RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych różnic w skuteczności paliatywnej radioterapii przerzutów do mózgu, w zależności od podanej dawki całkowitej, która wynosiła od 20 Gy w 5 frakcjach do 40 Gy w 20 frakcjach [102]. U chorych z oczekiwanym dłuższym okresem przeżycia, ze względu na ryzyko późnych powikłań popromiennych, zaleca się nieprzekraczanie dawki frakcyjnej 3 Gy, chorzy w gorszym stanie ogólnym otrzymują dawkę całkowitą 20 Gy, podaną w 5 frakcjach po 4 Gy [103]. Skojarzenie napromieniania całego mózgu z SRCh jako *boost* (dodatkowe napromienianie) u chorych z pojedynczym nieoperacyjnym przerzutem w mózgu znamienne wydłuża czas przeżycia oraz poprawia skuteczność miejscową w porównaniu z samą radioterapią [104].

W przerzutach czerniaka złośliwego do mózgu stosuje się wyższe dawki frakcyjne 4 Gy, podawane 5 razy w tygodniu do dawki całkowitej 20 Gy. Radioterapia pozwala najczęściej na znaczne zmniejszenie dawki glikokortykoidów. U chorych w dobrym stanie ogólnym, z nieoperacyjnym guzem pierwotnym lub pojedynczym, niewielkim (do 5–6 cm) przerzutem do mózgu, zlokalizowanym nadnamiotowo, nieprzekraczającym linii pośrodkowej, bez nacieku komór, ciała modzelowatego i pnia mózgu można zastosować brachyterapię. Podaje się wówczas dawki od kilkunastu do kilkudziesięciu Gy, w zależności od techniki oraz rodzaju zastosowanego źródła. Ponadto u chorych z nowotworami wrażliwymi na cytostatyki (rak piersi, DRP, rak kosmówki, nowotwory zarodkowe)

można rozważyć leczenie chemiczne [105]. Czynniki wpływające na rokowanie chorych po radioterapii przerzutów do mózgowia przedstawiono w tabeli 2.

## INNE WSKAZANIA DO RADIOTERAPII

Radioterapia obok chirurgii odgrywa istotną rolę w leczeniu nawrotowych, pierwotnych nowotworów mózgu. Napromienianie paliatywne może być stosowane u chorych z rozsiewem do opon mózgowych, oczodołu, porażeniami nerwów czaszkowych, niekiedy również w leczeniu wodogłowia. Radioterapię paliatywną wykorzystuje się także u chorych z bólem neuropatycznym, wywołanym naciekiem lub uciskiem na sploty nerwowe, najczęściej splot ramienny (w przebiegu raka szczytu płuca bądź przerzutów raka piersi do węzłów chłonnych nadobojczykowych), splot lędźwiowo-krzyżowy (przy nowotworach miednicy: jelita grubego, macicy, pęcherza moczowego, jajnika), rzadziej naciekiem na nerwy obwodowe. Efekt analgetyczny po napromienianiu dawką całkowitą 20–30 Gy, podaną w ciągu 1–2 tygodni obserwuje się u ok. 80% leczonych chorych przez 7–14 dni [106].

Radioterapia może być stosowana u chorych ze splenomegalią w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytarnej, chłoniaków i zespołu mielodysplastycznego, co pozwala na złagodzenie bólu u 90% i zmniejszenie śledziony u 60% chorych (dawka frakcyjna 1 Gy podawana co tydzień, dawka całkowita wynosi 3–10 Gy). Ze względu na dużą wrażliwość na napromienianie i ryzyko ostrego rozpadu guza, zalecane jest nawadnianie chorych i podawanie allopurynolu w celu zapobiegania niewydolności nerek oraz cotygodniowa kontrola morfologii.

W przypadku przerzutów do wątroby, w pierwszej kolejności stosowane jest leczenie systemowe. U wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, z przerzutami ograniczonymi tylko do wątroby, u których wolna od przerzutów objętość mięszu narządu wynosi przynajmniej 700 cm<sup>3</sup>, można zastosować radioterapię stereotaktyczną (SBRT). Odsetki kontroli miejscowej przerzutów w wątrobie przy zastosowaniu SBRT wynoszą 70–100% po roku oraz 60–90% po 2 latach; wyniki leczenia w znacznym stop-

**Tabela 2.** Czynniki wpływające na rokowanie chorych po napromienianiu mózgowia [17]

Lepsze rokowanie	Gorsze rokowanie
mózgowie pierwszym miejscem nawrotu nowotworu	przerzuty w wielu płatach
mózgowie wyłącznym miejscem nawrotu nowotworu	rozsiew do opon mózgowych
długi okres wolny od choroby (przed nawrotem nowotworu)	
aktywność wg skali ECOG: 0–1	
wiek < 60 lat	
pierwotny nowotwór mózgowia	

**Tabela 3.** Wczesne i późne powikłania radioterapii wg [110]

Lokalizacja	Odczyny wczesne	Odczyny późne <sup>1</sup>
skóra	zaczerwienienie	zanik, włóknienie
	złuszczenie	teleangiektazja
przewód pokarmowy	brak łaknienia	martwica
	nudności	zwężenie
	wymioty	teleangiektazja
	biegunka	krwawienie
		perforacje
		zaburzenia wchłaniania
		przewlekłe zapalenie jelita cienkiego, grubego, odbytnicy
pęcherz moczowy	zapalenie pęcherza sterylne	zmniejszenie objętości
		teleangiektazja
		zwężenie cewki moczowej lub moczowodu
		przetoka
jama ustna gardło	zapalenie błony śluzowej	zanik śluzówki
	suchość jamy ustnej	teleangiektazja
	utrata smaku	krwawienie
		próchnica zębów
		martwica żuchwy
płuco	zapalenie płuca	zwłóknienie
ośrodkowy układ nerwowy	przejściowa demielinizacja (objaw Lhermitte'a)	zapalenie rdzenia
	miejscowy obrzęk	martwica
oko	zapalenie rogówki	zaćma
		podwinięcie lub wywinięcie powieki
		suchość gałki ocznej

<sup>1</sup>U większości chorych obserwuje się nieznaczne nasilenie późnych odczynów dzięki ograniczeniu dawki podanej na okolicę struktur wrażliwych na napromienianie. Odczyny późne zwykle nie występują u chorych poddanych radioterapii paliatywnej

niu zależą od rozmiarów guza, stosowanego leczenia poprzedzającego oraz dawki radioterapii [107, 108].

U pacjentów z mnogimi przerzutami do wątroby, u których leczenie systemowe okazało się nieskuteczne, można rozważyć paliatywną radioterapię na całą wątrobę, choć nie jest to postępowanie rutynowe. Stosowane dawki całkowite wynoszą od 27 do 33 Gy, w dziennej dawce frakcyjnej 1,5 Gy lub 10 Gy, w 2 frakcjach bądź 8 Gy w jednej frakcji. Celem leczenia jest złagodzenie objawów choroby, zwłaszcza u chorych w dobrym stanie ogólnym, przy prawidłowym poziomie bilirubiny i lokalizacji ogniska pierwotnego poza żołądkiem lub trzustką – zmniejszenie bólu obserwuje się u 80% (całkowite u 50%), złagodzenie nudności, wymiotów, gorączki i pocenia u 45% chorych. Radioterapia może być przydatna u chorych z obrzękiem limfatycznym, wywołanym przerzutami do węzłów chłonnych pachowych, pachwinowych lub miednicznych – zazwyczaj podaje się dawkę całkowitą 20–30 Gy przez 1–2 tygodnie, z zachowaniem nienapromienianego pasma skóry i tkanek miękkich. Radioterapia jest skuteczna w leczeniu mięsaka Kaposiego (całkowitą remisję obserwuje się u 70% leczonych

chorych). Rządziej wskazaniami do paliatywnej radioterapii są hiperkalcemia i zespoły paranowotworowe.

#### OBJAWY NIEPOŻĄDANE RADIOTERAPII

Objawy niepożądane radioterapii mogą być podzielone na dwa rodzaje: wczesne, występujące podczas leczenia lub zaraz po jego zakończeniu, oraz późne, które pojawiają się po kilku miesiącach od zakończenia napromieniania. Objawy wczesne są dokuczliwe i często wywołują niepokój chorych, jednak po wdrożeniu odpowiedniego leczenia ustępują i zwykle nie powodują trwałych uszkodzeń napromienianych tkanek. Niebezpieczne są późne skutki napromieniania, ponieważ z reguły są trwałe i odporne na leczenie, dotyczą najczęściej komórek ulegających wolnemu podziałowi i niedzielących się. Do najbardziej wrażliwych struktur zalicza się ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza rdzeń kręgowy, płuca, nerki, soczewki oraz drobne naczynia [109]. Późne odczyny nie wystąpią u chorych z krótkim czasem przeżycia, ale przy wolnym postępie choroby mogą stanowić

istotny problem kliniczny [110]. Najczęstsze objawy niepożądane radioterapii wymieniono poniżej.

Objawy ogólne – niezwiązane z obszarem napromienianym:

- złe samopoczucie,
- brak łaknienia,
- zmęczenie.

Objawy miejscowe – związane z obszarem napromienianym:

- skóra: zaczerwienienie, złuszczenie na sucho i wilgotno, świąd, pieczenie,
- jama brzuszna i miednica: nudności, wymioty, biegunka, zaburzenia w oddawaniu moczu: często-mocz, ból, utrudnione oddawanie moczu, krwio-mocz,
- głowa i szyja: suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej przetyku, utrudnione i bolesne połykanie,
- klatka piersiowa: zapalenie błony śluzowej przetyku, ostry stan zapalny napromienianego obszaru płuca (kaszel), popromienne zapalenie płuc,
- głowa: utrata włosów,
- szpik kostny: mielosupresja – rzadko spotykana przy miejscowej radioterapii, częściej przy napromienianiu połowy ciała, zastosowaniu technik wielkopolowych i podczas leczenia radioizotopami.

W tabeli 3. przedstawiono wczesne i późne odczyny po radioterapii, w zależności od narządu objętego polem napromieniania.

## PODSUMOWANIE

Radioterapia może znacząco poprawić jakość i niekiedy wydłużyć czas przeżycia chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym, do czego niezbędna jest dobra współpraca radioterapeutów ze specjalistami medycyny paliatywnej, rodzinnej i innych dziedzin. U niektórych chorych istnieje możliwość skojarzenia miejscowej radioterapii z leczeniem systemowym. Przy prawidłowej kwalifikacji i właściwym przeprowadzeniu leczenia paliatywna radioterapia jest skuteczna i przynosi niewiele objawów niepożądanych. Szczególnie istotna jest możliwość szybkiego rozpoczęcia napromieniania chorych wymagających pilnej radioterapii. Zastosowanie wysokich dawek frakcyjnych i niskich dawek całkowitych pozwala na skrócenie czasu radioterapii i uniknięcie nadmiernego obciążenia chorych napromienianiem.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kirkbride P. The role of radiotherapy in palliative care. *J Palliat Care* 1995; 11: 19-26.
2. Ashby M. The role of radiotherapy in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 380-388.
3. Milecki P, Adamiak E, Stryczyńska G i wsp. Paliatywna radioterapia przerzutów do kręgosłupa w przebiegu raka gruczołu krokowego i pęcherza moczowego. *Współczesna Onkol* 2002; 6: 686-690.
4. Ciezki J, Macklis RM. The palliative role of radiotherapy in the management of the cancer patient. *Semin Oncol* 1995; 22, supl. 3: 82-90.
5. Meder J. Radioterapia nowotworów złośliwych. W: *Onkologia kliniczna*. Krzakowski M (red). Tom 1. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006; 138-163.
6. Nowakowski W. Radioterapia. W: *Radioterapia i diagnostyka radioizotopowa*. Toth Z (red.). PZWL, Warszawa 1984; 202-309.
7. Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med* 2005; 46 Suppl 1: 38S-547.
8. O'Donnell RT, DeNardo SJ, Yuan A, et al. Radioimmunotherapy with  $(111)\text{In}/(90)\text{Y}$ -2IT-BAD-m170 for Metastatic Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1561-1568.
9. Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter  $^{223}\text{Ra}$ : adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006; 12 (suppl. 20): 6250S-6257S.
10. Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 587-594.
11. Kagan AR. Palliation of brain and spinal cord metastases. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 2373-2384.
12. Krajnik M, Wordliczek J, Dobrogowski J. Standardy leczenia bólu u chorego na nowotwór. *Terapia* 2010; 248-249: 3-9.
13. Leppert W, Łuczak J. Patomechanizm oraz leczenie nudności i wymiotów u chorych na nowotwory. *Ordynator Lek* 2006; 6: 30-44.
14. Jassem J. Paliatywna radioterapia, chemioterapia i leczenie hormonalne. W: *Podstawy opieki paliatywnej*. de Walden-Gałuszko K (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 213-221.
15. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 1982; 50: 893-899.
16. Loeffler JS, Patchell RA, Sawaya R. Treatment of Metastatic Cancer. In: *Cancer principles and practice of oncology*. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). J.B. Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia 1997; 2523-2606.
17. Hoskin PJ. Radiotherapy in symptom management. In: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK (eds.). Oxford University Press, Oxford 2010; 526-547.
18. Senkus-Konefka E, Jassem J. Paliatywna radioterapia chorych na raka płuca. *Pol Med Paliat* 2004; 3: 203-212.
19. Makarewicz R, Czechowicz W, Terlikiewicz J. Wstępna ocena skuteczności paliatywnej brachyterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory* 1995; 45: 260-265.
20. Makarewicz R, Fijuth J. Brachyterapia w leczeniu chorych na raka płuca. *Współczesna Onkol* 2002; 6: 37-40.
21. Gawkowska-Suwińska M, Fijałkowski M, Gawlik R i wsp. 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. *Współczesna Onkol* 2004; 8: 498-504.
22. Makarewicz R. Rak płuca. W: *Brachyterapia HDR*. Makarewicz R (red.). Wydawnictwo Medyczne Via Medica, Gdańsk 2004; 73-80.
23. Capuzzo F, Ciuleano T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521-529.

24. Zhou C, Wu Y, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation – positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735-742.
25. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-2191.
26. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Krzakowski M (red.). *Polska Unia Onkologii* 2011; 7, supl. B: 71-96.
27. Schraufnagel JE. Superior vena cava obstruction – is it a medical emergency? *Am J Med* 1981; 70: 1171-1174.
28. Kagan AR. Palliation of Visceral Recurrences and Metastases. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (red.). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 2405-2411.
29. Kowalska T. Wyniki paliatywnej teleradioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory* 1993; 43: 359-366.
30. Kozak J, Turwoń A. Zespół Żyły Głównej Górnej. *Onkol Pol* 1998; 1: 153-157.
31. Brewster AE, Davidson SE, Makin WP, et al. Intraluminal brachytherapy using the high dose rate microSelectron in the palliation of the carcinoma of the oesophagus. *Clin Oncol* 1995; 7: 102-105.
32. Skokowski J. Wybrane paliatywne zabiegi chirurgiczne i endoskopowe. W: *Podstawy opieki paliatywnej*. de Walden-Galuszko K (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 222-240.
33. Leppert W, Kozikowska J, Łuczak J i wsp. Objawy ze strony układu pokarmowego u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. *Nowa Med* 2000; 97: 18-39.
34. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697.
35. Asakura H, Hashimoto T, Harada H, Mizumoto M. Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer; is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate? *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 125-130.
36. Jassem J. Leczenie objawowe. W: *Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Jassem J (red.). Springer PWN, Warszawa 1998; 341-355.
37. DuBois JB, Hay M, Bordure G. Superficial microwave – induced hyperthermia in the treatment of chest wall recurrences in breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 848-853.
38. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3079-3085.
39. Kunkler I, Jassem J. Miejscowo zaawansowany rak sutka. W: *Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Jassem J (red.). Springer PWN, Warszawa 1998; 305-320.
40. Franceschini G, Terribile D, Magno S, et al. Update in the treatment of locally advanced breast cancer: a multidisciplinary approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11: 283-289.
41. Mathaway CL, Rand R, Moe R, et al. Salvage surgery for locally advanced and locally recurrent breast cancer. *Arch Surg* 1994; 129: 582-587.
42. Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. W: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Krzakowski M, Dziadziuszko R, Fijuth J i wsp. (red.). Tom I. Via Medica, Gdańsk 2011; 195-246.
43. Guix B, Finestres F, Tello JI, et al. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 95-102.
44. Skowronek J. Radioterapia czerniaka. W: *Czerniak złośliwy podręcznik dla lekarzy i studentów*. Skowronek J, Mackiewicz A, Żygulska-Mach H (red.). Termedia, Poznań 1998; 82-91.
45. Jassem J. Nowotwory głowy i szyi. W: *Onkologia kliniczna*. Krzakowski M (red.). Tom 2. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006; 782-800.
46. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-578.
47. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-years survival data from phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21-28.
48. Kawecki A, Nawrocki S. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. W: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Krzakowski M, Dziadziuszko R, Fijuth J i wsp. (red.). Tom I. Via Medica, Gdańsk 2011; 1-32.
49. Plużańska A, Potemski P. Nowotwory głowy i szyi. W: *Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych*. Orzechowska-Juzwenko K (red.). Volumes, Wrocław 2000; 206-208.
50. Scher HI, Shipley WU, Herr HW. Cancer of the bladder. In: *Cancer principles and practice of oncology*. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). J.B. Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia 1997; 1300-1322.
51. Jereczek-Fossa BA. Rola radioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego. *Współczesna Onkol* 2004; 7: 176-182.
52. Martinez A, Gonzalez J, Spencer W, et al. Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. *J Urol* 2003; 169: 974-980.
53. Oestrerling J, Fuks Z, Lee CT, Scher HI. Cancer of the prostate. In: *Cancer principles and practice of oncology*. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). J. B. Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia 1997; 1322-1386.
54. Nawrocki S, Milecki P, Skacel T i wsp. Leczenie raka pęcherza moczowego: stan obecny i perspektywy. *Współczesna Onkol* 2002; 6: 465-472.
55. Bellmunt J, Orsola A, Maldonado X, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl. 5): v134-v136.
56. Nowacki MP. Rak jelita grubego. W: *Onkologia kliniczna*. Krzakowski M (red.). Tom 2. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006; 888-911.
57. Chmielarz A, Chmielnik E, Plewicki G i wsp. Skojarzone leczenie raka odbytnicy – doświadczenia Centrum Onkologii – Instytutu w Gliwicach. *Współczesna Onkol* 2003; 7: 346-353.
58. Bujko K. Radioterapia w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. *Współczesna Onkol* 2006; 10: 141.
59. Leppert W, Łuczak J. Postępowanie paliatywne w nowotworach gruczołu piersiowego i narządu rodowego. *Ginekol Prakt* 1999; 8: 30-40.
60. Mishra SK, Laskar S, Muckaden MA, et al. Monthly palliative pelvic radiotherapy in advanced carcinoma of uterine cervix. *J Cancer Res Ther* 2005; 1: 208-212.
61. Kietlińska Z. Postępowanie medyczne w raku endometrium. *Gin Prakt* 2003; 1: 14-16.
62. Petru E, Benedicic Ch, Seewann A, et al. Palliative cytostatic treatment of cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 473-474.
63. Coia LR, Hanks GE, Martz K, et al. Practice patterns of palliative care for the United States 1984–1985. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 1261-1269.
64. Penn CR. Single dose and fractionated palliative irradiation for osseous metastases. *Clin Rad* 1976; 27: 405-408.
65. Leppert W, Forycka M. Ocena bólu i jakości życia u chorych na nowotwory. *Gastroenterolog Pol* 2011; 18: 127-137.

66. Badzio A. Rola radioterapii w leczeniu przerzutów do kości. *Współczesna Onkol* 2001; 5: 182-184.
67. Leppert W. Rola bifosfonianów w leczeniu bólu u chorych z rozszewem do układu kostnego. *Onkol Pol* 2007; 10: 164-168.
68. Charliński G, Jędrzejczak WW. Nowe dwufosfoniany w leczeniu nowotworowych zmian w kościach. *Współczesna Onkol* 2004; 8: 86-95.
69. Gilbert HA, Kagan, Nussbaum H, et al. Evaluation of radiation therapy for bone metastases; pain relief and quality of life. *Am J Roent* 1977; 129: 1095-1096.
70. Steenland E, Leer J, Houwelingen van H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Group. *Radiother Oncol* 1999; 52: 101-109.
71. Price P, Hoskin P, Easton D, et al. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986; 6: 247-255.
72. Uppelschoten J, Wanaters S, de Jong J. Single – dose radiotherapy (6 Gy): palliation in painful bone metastases. *Radiother Oncol* 1995; 36: 198-202.
73. Hoskin P, Price P, Easton D, et al. A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 1992; 8: 74-78.
74. Rolski W, Kiprian D, Kawecki A. Radioterapia paliatywna w leczeniu przerzutów do kości. *Med Paliat* 2011; 3: 95-100.
75. Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55: 1468-1472.
76. McQuay HJ, Caroll D, Moore RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. *Clin Oncol* 1997; 9: 150-154.
77. Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol* 2003; 15: 345-352.
78. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605.
79. Ratanatharathorn V, Powers WE, Temple HT. Palliation of bone metastases. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 2385-2404.
80. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. *Final Radiation Therapy Oncology Group report*. *Cancer* 1986; 58: 29-36.
81. Reinfuss M, Korzeniowski S, Polak B. Napromienianie połowy ciała w Oddziale Krakowskim Centrum Onkologii. *Nowotwory* 1987; 37: 307-316.
82. Miszczuk L, Gaborek A, Wydmański J. Ocena skuteczności napromieniania połowy ciała jako metody leczenia przeciwbólowego u chorych z mnogimi przerzutami nowotworowymi do kości. *Współczesna Onkol* 2005; 9: 218-222.
83. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-4057.
84. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-822.
85. Liepe K, Runge R, Kotzerke J. Systemic radionuclide therapy in pain palliation. *Am J Hosp Palliat Care* 2005; 22: 457-464.
86. Coronado M, Redondo A, Coya J, et al. Clinical role of Sm-153 EDTMP in the treatment of painful bone metastatic disease. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 605-610.
87. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol* 2005; 75: 258-270.
88. Marciniak M, Chmielowski K, Deptuła C. <sup>89</sup>Sr w terapii paliatywnej bolesnych przerzutów kostnych. *Probl Med Nukl* 1996; 10: 211-215.
89. Lass P. Radioterapia izotopowa przerzutów nowotworowych do kośćca. *Współczesna Onkol* 2001; 5: 185-187.
90. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et al. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 2007; 109: 637-643.
91. Nilsson S, Strang P, Ginman C, et al. Palliation of bone pain in prostate cancer using chemotherapy and strontium-89. A randomized phase II study. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 352-357.
92. Leppert W. Specyfika leczenia przeciwbólowego w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Przew Lek* 2007; 2: 182-191.
93. Joseph M, Tayar R. Spinal cord compression requires early detection. *Eur J Palliat Care* 2005; 12: 141-143.
94. Husband DJ, Grant KA, Romaniuk CS. MRI in the diagnosis and treatment of suspected malignant spinal cord compression. *Br J Radiol* 2001; 74: 15-23.
95. Findlay GF. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 761-768.
96. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005; 6: 15-24.
97. Danjoux C, Chow E, Drossos A, et al. An innovative rapid response radiotherapy program to reduce waiting time for palliative radiotherapy. *Support Care Cancer* 2006; 14: 38-43.
98. Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, et al. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J Clin Oncol* 2007; 25: 50-56.
99. Makarewicz R, Żyromska A. Zespół ucisku rdzenia kręgowego jako stan nagłego zagrożenia w onkologii. *Pol Med Paliat* 2002; 1: 67-70.
100. Kirkham SR. The palliation of cerebral tumour with high dose of dexamethasone: a review. *Palliat Med* 1988; 2: 27-33.
101. Fijuth J, Krzakowski M. Nowotwory złośliwe ośrodkowego układu nerwowego. W: *Onkologia kliniczna*. Krzakowski M (red.). Tom 2. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006; 757-781.
102. Gelber RD, Larson M, Borgelt BB, Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer* 1981; 48: 1749-1753.
103. Fijuth J, Leszczyk C, Michalski W. Ocena wartości radioterapii paliatywnej przerzutów do mózgu w zależności od wybranych czynników rokowniczych. *Nowotwory* 1993; 43: 215-221.
104. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1665-1672.
105. Żyromska A, Makarewicz R. Przerzuty do mózgu. *Pol Med Paliat* 2004; 3: 27-32.
106. Agrawal M, Khleif SN. Neurologic emergencies. In: *Oncologic Emergencies*. Johnston PG, Spence RA (eds.). Oxford University Press, Oxford 2002; 27-49.
107. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 486-493.
108. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011; 117: 4060-4069.
109. Mohanti BH, Bansal M. Late sequelae of radiotherapy in adults. *Support Care Cancer* 2005; 13: 775-780.
110. Leppert W, Nowakowska E. Rola radioterapii w leczeniu objawów zaawansowanej choroby nowotworowej. *Med Paliat Prakt* 2008; 2: 33-47.