



Praca poglądowa/Review paper

Zastosowanie brachyterapii HDR u chorych z rakiem jelita grubego w leczeniu choroby oligometastatycznej w wątrobie – przegląd technik i wskazań.

Use of HDR brachytherapy in patients with colorectal cancer in the treatment of liver oligometastatic disease – review of techniques and indications

Wojciech Burchardt¹, Ewa Burchardt²

¹Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

²Oddział Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Wprowadzenie: W leczeniu rak jelita grubego (RJG), mimo zdiagnozowania stadium IV (przerzuty nowotworu np. do wątroby) podejmuje się próby leczenia radykalnego, co może dawać długoletnie przeżycia, a nawet wyleczenia. W ostatnich latach rozróżniono w stopniu IV choroby nowotworowej chorobę oligometastatyczną (OLM). Choroba OLM oznacza etap w przebiegu choroby nowotworowej, kiedy liczba i objętość ognisk przerzutowych jest policzalna.

Metoda: Przeanalizowano obecny stan w wiedzy w oparciu o dostępne publikacje i doniesienia z onkologicznych konferencji międzynarodowych, dotyczących leczenia zmian przerzutowych raka jelita grubego (RJG) w wątrobie. Przedstawiono techniki przezskórnej brachyterapii HDR zmian w wątrobie i przedstawiono jej zastosowanie.

Wyniki: RJG daje przerzuty do wątroby w ok. 50 % przypadków. W opublikowanych badaniach wykazano, że połączenie leczenia miejscowego z leczeniem systemowym daje lepsze wyniki leczenia oraz wydłuża przeżycie u chorych z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby w porównaniu do samodzielnego leczenia systemowego. Przezskórna brachyterapia zmian w wątrobie to bezpieczna i skuteczną metodą leczenia, której zastosowanie ciągle wzrasta. Ma szczególne zastosowanie w guzach wątroby, które są nieoperacyjne i nie mogą być poddane leczeniu termicznym lub teleradioterapii. W odróżnieniu od technik termicznych brachyterapia cechuje się wysoką kontrolą miejscową zmian nawet > 5 cm, w guzach położonych blisko

Adres do korespondencji

Wojciech Burchardt

Zakład Brachyterapii

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 618850819

e-mail: wojciech.burchardt@wco.pl

narządów krytycznych i dużych naczyń. Jest to metoda, która uzupełnia możliwości leczenia zmian w wątrobie RJG.

Wnioski: Brachyterapia choroby oligometastatycznej RJG w odróżnieniu od technik termicznych cechuje się wysoką precyzją leczenia z niską toksycznością w narządach krytycznych. Jednakże to postępowanie nie jest odpowiednie dla chorych z mnogimi przerzutami.

Abstract

Introduction: In the treatment of colorectal cancer (CC), despite diagnosed stage IV (cancer metastases, e.g. to the liver), attempts are made at radical treatment, which may result in long-term survival, or even recovery. In recent years, an oligometastatic (OLM) disease has been identified within stage IV cancer. OLM disease signifies a stage in the cancer progression where the number and volume of metastatic foci is measurable.

Method: The current state of knowledge was analysed based on available publications and reports from international oncology conferences related to the management of liver metastatic lesions from CC. The technique of percutaneous HDR brachytherapy of liver lesions was presented as well as the application of that technique.

Results: CC metastasizes to the liver in approx. 50% of cases. The published studies have demonstrated that the combination of local and systemic treatment delivers better treatment outcomes and prolongs survival in patients with unresectable liver metastases as compared to systemic treatment alone. Percutaneous brachytherapy of liver lesions is a safe and effective treatment method that is being increasingly used. It is applied particularly in liver tumours which are inoperable and cannot be subjected to thermal treatment or teletherapy. In contrast to thermal techniques, brachytherapy is characterised by local control of lesions sized even > 5 cm, in tumours located close to critical tumours and large vessels. This method supplements treatment options for CC liver metastases.

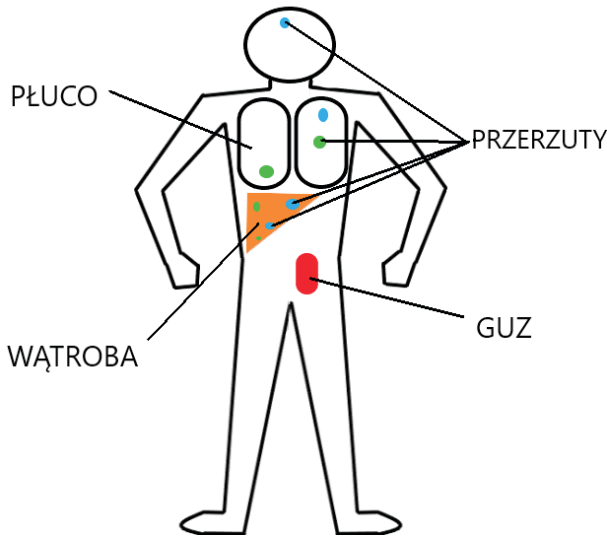
Conclusion: Brachytherapy of oligometastatic CC, as opposed to the thermal techniques, is characterised by high precision of treatment with low toxicity in critical organs. That modality, however, is not appropriate for patients with multiple metastases.

Słowa kluczowe: Brachyterapia, rak jelita grubego, przerzuty do wątroby

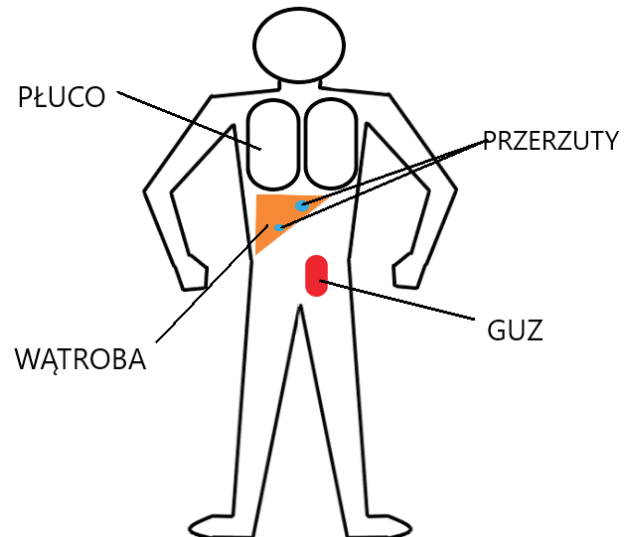
Keywords: Brachytherapy, colorectal cancer, liver metastases

Wstęp

Według danych epidemiologicznych zachorowalność na nowotwory ciągle rośnie[1]. Lecząc chorobę nowotworową decydujemy się - jeśli to możliwe - na działania dające szansę na wyleczenie (leczenie radykalne). Niestety, w naszym kraju wyleczalność chorób nowotworowych nie przekracza 50%[1]. Ostatnim etapem choroby nowotworowej jest stadium uogólnienia, tzw. choroby rozsianej, która w większości przypadków jest nieuleczalna i prowadzi do śmierci (Rysunek 1). W raku jelita grubego (RJG), mimo zdiagnozowania stadium uogólnienia (przerzuty nowotworu np. do wątroby) podejmuje próby leczenia radykalnego i obserwuje długoletnie przeżycia, a nawet wyleczenia [2]. W ostatnich latach rozróżniono w rozsianej chorobie nowotworowej chorobę oligometastatyczną (OLM), która oznacza etap choroby nowotworowej, kiedy liczba i objętość ognisk przerzutowych jest policzalna. Narodowy Instytut Raka w USA definiuje chorobę OLM jako rodzaj przerzutów, kiedy komórki z guza pierwotnego przemieszczają się przez ciało i tworzą niewielką liczbę przerzutów w jednym lub dwóch organach. [3]. Teoria zmian OLM została zaproponowana w 1995 roku przez Hellman'a i Weichselbaum'a. [4] Autorzy zaproponowali model choroby OLM sugerując, że



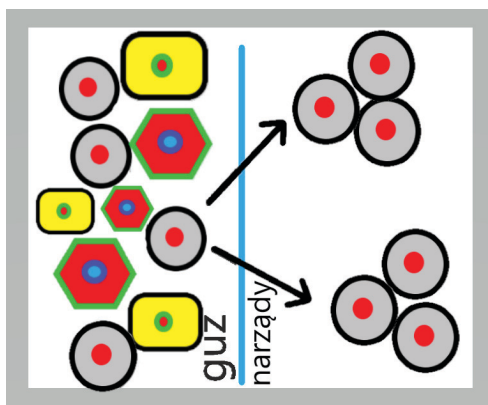
Rysunek 1. Na rycie przedstawiono szkic człowieka z chorobą nowotworową w fazie uogólnienia z licznym przerzutami do narządów.



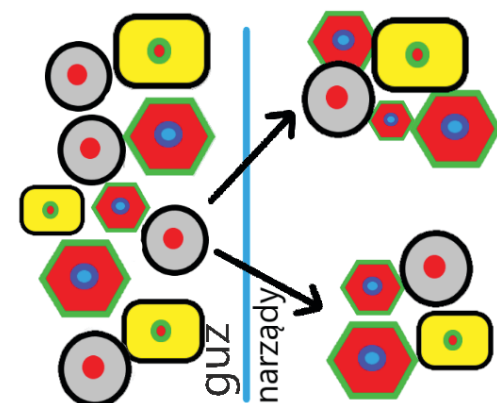
Rysunek 2. Na rycie przedstawiono szkic człowieka z chorobą nowotworową z przerzutami do jednego narządu (wątroby).

u niektórych pacjentów z ograniczoną liczbą klinicznie wykrywalnych zmian przerzutowych, zakres choroby występuje w stanie przejściowym między zlokalizowanym, a uogólnionym (Rysunek 2). W tym modelu kontrola miejscowa zmian OLM miałaby potencjał uzyskania dłuższego przeżycia bez progresji (PFS z ang. progression free survival), bez choroby (DFS z ang. disease free survival) lub nawet przeżycia całkowitego (OS z ang. overall survival). Choroba OLM przeciwstawiałaby się dogmatowi, że kontrola nad zmianami OLM nie miałaby korzyści terapeutycznej, ponieważ zmiany te reprezentują kliniczne manifestacje kilku wykrywalnych zmian w organizmie choroby całkowicie uogólnionej.

Obecnie leczenie radykalne chorych z RJG z przerzutami do innych narządów jest zalecane przez większość onkologicznych towarzystw naukowych, między innymi przez: Narodowy Instytut Raka w USA (NCCN), Europejskie Towarzystwo Onkologów Klinicznych (ESMO) i Polską Unię Onkologii (PUO) [5]–[7]. Przerzuty do wątroby u chorych z RJG występują u ok. 15 % osób w momencie rozpoznania.[8] Są to przerzuty synchroniczne (wykryte w momencie rozpoznania). Około 20% chorych z RJG rozwinię przerzuty po leczeniu



Rysunek 3. Na rycinie przedstawiono szkic modelu przerzutów monoklonalnych. W guzie obserwujemy liczne kłony komórek nowotworowych , ale przerzuty w narządach pochodzą tylko z jednego klonu komórek (monoklonalne przerzuty).

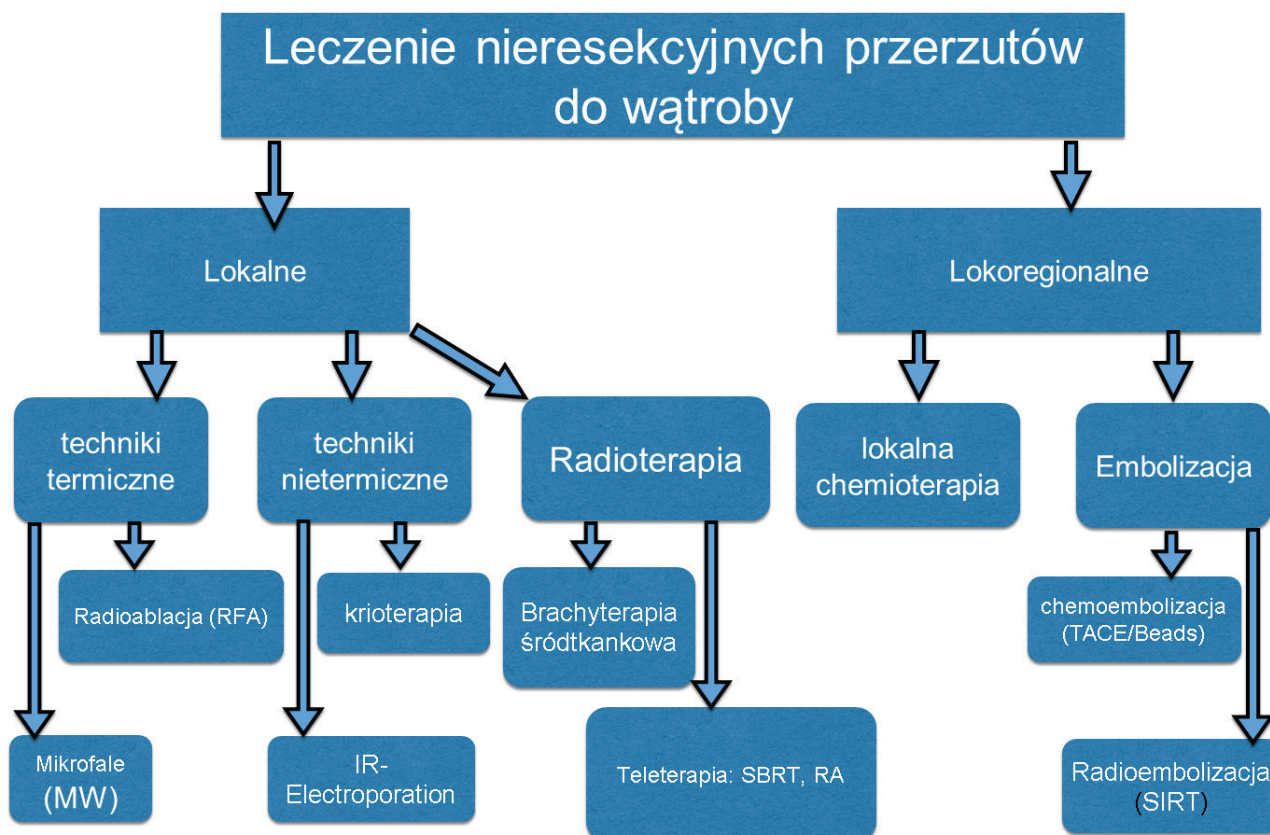


Rysunek 4. Na rycinie przedstawiono szkic modelu przerzutów poliklonalnych. W guzie obserwujemy liczne kłony komórek nowotworowych , i przerzuty w narządach pochodzą tyż wielu klonów komórek (poliklonalne przerzuty).

radykałnym. [8] Są to przerzuty metachroniczne, które występują po leczeniu radykałnym. Ponadto guzy przerzutowe możemy podzielić na monoklonalne, które występują dość rzadko, i składają się z jednego klonu komórek (Rysunek 3). W ich przebiegu możliwe jest znacznie częściej wystąpienie np. efektu abskopalnego, czyli immunizacja z odpowiedzią układu odpornościowego na nowotwór. Przerzuty poliklonalne składają się z wielu klonów komórkowych, występując znacznie częściej w przebiegu nowotworów (Rysunek 4). Obecnie w leczeniu miejscowym zmian przerzutowych jako pierwszy wybór zaleca się leczenie chirurgiczne. Niestety, tylko 20 % zmian przerzutowych w wątrobie może być poddanych operacji, co spowodowało znaczny rozwój technik mniej inwazyjnych. [9] Wyróżniamy wśród nich techniki termiczne z zastosowaniem fal radiowych (RFA z ang. radio frequency ablation), mikrofal (MWA z ang. microwave ablation), a także lasera (LITT, Laser induced thermotherapy), w których mimo wielu zalet główną wadę stanowi efekt spadku temperatury, jak również problem weryfikacji rozkładu temperatury w guzie. W leczeniu zmian przerzutowych w wątrobie znajduje także zastosowanie brachyterapia przezskórna, która wykorzystuje promieniowanie jonizujące - najczęściej fotonowe - pochodzące z rozpadu źródeł promieniotwórczych (najczęściej stosowany izotop to Iryd 192, o energii 0,39 MeV). Dzięki zastosowaniu współczesnych technik obrazowania, takich jak tomografia komputerowa (KT) czy rezonans magnetyczny (MR) oraz dozymetrii, brachyterapia dostarcza dawkę promieniowania do guza w bardzo precyzyjny i bezpieczny sposób chroniąc narządy krytyczne, jednocześnie uzyskując wysokie dawki ablacyjne wewnątrz guza przerzutowego.

Leczenie miejscowe zmian przerzutowych – przegląd technik.

Leczenie miejscowe guzów wątroby z zastosowaniem RFA czy LITT zostało wprowadzone w latach dziewięćdziesiątych jako alternatywa dla leczenia chirurgicznego. [10], [11] Techniki termiczne są stale udoskonalane. Wprowadzono znacznie skuteczniejszą i szybszą ablację MWA (z ang. microwave ablation), a nawet krioablację, a także nieodwracalną elektroporację. (Rysunek 5).



Rysunek 5. Na rycinie przedstawione zostały dostępne techniki leczenia nieresekcyjnych przerzutów do wątroby.

Prawie wszystkie wymienione techniki małoinwazyjne niszczą komórki poprzez zwiększenie lub zmniejszenie temperatury, jednakże z ich zastosowaniem związane są pewne ograniczenia, takie jak: mała skuteczność leczenia zmian $>3-3,5$ cm, spadek temperatury w sąsiedztwie dużych naczyń, ryzyko zaplenia dróg żółciowych wrażliwych na wzrost temperatury. [12] Zastosowanie brachyterapii w leczeniu miejscowym zmian w wątrobie pokonuje te ograniczenia. Technika przezskórnej brachyterapii zmian w wątrobie została prowadzona przez prof. Ricke w 2002 roku. [13], [14] Brachyterapia HDR nie jest ograniczona przez wielkość guza, a także jej działanie nie jest osłabiane przez krew krążącą w naczyniach w sąsiedztwie obszaru leczonego. Dodatkowo może być stosowana w okolicy wrażliwych na wysokie temperatury. Ponadto w odróżnieniu do napromieniania z pól zewnętrznych (EBRT z ang. external beam radiotherapy) wprowadzanie aplikatorów przez skórę bezpośrednio do guza niweluje wpływ ruchomości oddechowej, który jest znaczny w tej okolicy ze względu na ruchy oddechowe żeber i przepony.

Kwalifikacja

Decyzje o leczeniu w RJG w stadium choroby OLM powinno się podejmować w zespole wielodyscyplinarnym składającym się z chirurga, radiologa interwencyjnego, patologa, onkologa klinicznego, onkologa radioterapeuty i brachyterapeuty. Każda decyzja powinna być indywidualna, wpisująca się w plan postępowania z chorym. Przed leczeniem konieczna jest ocena stanu ogólnego (w skali Zubrod ≥ 2), ocena chorób współistniejących i ich wpływ na szacowaną długość życia chorego, a także ocena całego ciała pod kątem obecności innych zmian przerzutowych (np. wykonanie badania tomografii pozytonowo emisyjnej PET- CT). PET-CT w 25% przypadków może zmieniać zaawansowanie chorych. [15]. Konieczna jest ocena wątroby w badaniach USG, KT i/lub MR w zależności od lokalizacji, wielkości i rodzaju zmian. Równie ważne są badania laboratoryjne, które pomagają w oszacowaniu stanu ogólnego pacjenta, a także wydolności wątroby (morfologia, poziom bilirubiny, transaminaz, białka i albumin, układ krzepnięcia). Zabiegi przezskórnej brachyterapii mogą być wykonane, jeśli czas protrombinowy jest wydłużony poniżej 50%, czas kaolinowo-kefalinowy < 50 s, poziom płytek wynosi > 50 tys/uL. Ocena stężenia markerów nowotworowych w surowicy krwi (CEA z ang. carcinoma embryonal antigen) specyficznych dla danego nowotworu może również istotnie wpłynąć na podjęcie decyzji.

Opis techniki przezskórnej brachyterapii

Procedura składa się z kilku etapów. Pierwszym krokiem jest wprowadzenie aplikatorów przezskórnie do wątroby. Drugi etap składa się z planowania brachyterapii 3D w oparciu o obrazy z KT lub MR. Trzecim etapem jest napromienianie z zastosowaniem brachyterapii z użyciem źródła wysokiej mocy HDR (z ang. High Dose Rate).

Proces wprowadzania aplikatorów przezskórnie pod kontrolą obrazową przebiega w znieczuleniu miejscowym i sedacji lub w znieczuleniu ogólnym z blokadą nerwów międzybrownych. Przed wykonaniem zabiegu można wykonać badanie KT z kontrastem w celu ostatecznego zaplanowania dostępu i liczby aplikatorów. Pod kontrolą skopi KT i/lub USG wprowadza się igłę z mandrynem przezskórnie do guza przerzutowego i w okoliczne tkanki, a następnie wprowadza się aplikator. Liczba aplikatorów zależy od wielkości guza, lokalizacji, a także położenie zmiany względem narządów krytycznych (dwunastnica, żołądek, osierdzie, duże naczynia). Wprowadzone aplikatory wizualizuje się za pomocą badania KT z kontrastem lub bez i przesyła się do stacji planowania brachyterapii. Onkolog radioterapeuta wyznacza obszar zajmowany przez guz (GTV z ang. gross tumor volume) ponadto może współpracować z radiologiem w celu określenia pozycji guza w przypadku wątpliwości. Onkolog radioterapeuta specyfikuje dawkę i wyznacza obszar docelowy CTV(z ang. clinical target volume), narządy krytyczne (OAR z ang. organ at risk). Fizyk medyczny rekonstruuje wprowadzone aplikatory i przygotowuje rozkład dawki do ostatecznej akceptacji przez onkologa radioterapeuty.

Leczenie wtórnych guzów wątroby

Pacjenci z rozsiewem choroby odniosą korzyść z zastosowanie chemioterapii lub leków biologicznych (np.

cetuximab, bevacizumab), ale także z leczenia miejscowej ablacji zmian przerzutowych. Takie postępowania w dobrze dobranej grupie chorych tzn. w zmianach OLM może skutkować wydłużeniem przeżycia chorego. Jednakże leczenie miejscowe powinno się odbywać po minimum 14 dniach od zakończenia podawania leków systemowych, by zapobiec niepożądanemu nałożeniu się toksyczności dwóch metod. Czas może być jeszcze dłuższy i zależeć od rodzaju leczenia systemowego.

Badanie CLOCC, w którym porównano leczenie miejscowe wstępnie nieresekcyjnych zmian przerzutowych w wątrobie w postaci RFA +/- chirurgia z leczeniem systemowym, a samodzielnym leczeniem systemowym wykazało zysk z leczenia skojarzonego zmian w wątrobie w porównaniu do samodzielnej chemioterapii (5 letnie OS 43% vs 30 %). [16]

Przeprowadzono wiele badań wpływu RFA zmian przerzutowych RJG w wątrobie, które dawały kontrolę miejscową od 11,9 do 42 %. [11], [17] W tych badaniach wykazano istotny wpływ wielkości guza i lokalizacji względem naczyń, które okazały się czynnikami wpływającym na wyniki leczenia w największym stopniu.

Brachyterapia HDR pozwala na dostarczenie do obszaru guza przerzutowego bardzo wysokiej dawki. Najczęściej podaje się od 20-25 Gy w jednej dawce na zewnętrzny obrys guza przerzutowego RJG. Dawki promieniowania jonizującego wewnątrz guza są znacznie większe. W badaniu Ricke et al. wykazał brak progresji zmian >90% przez 12 miesięcy, jeżeli można było uzyskać dawkę na powierzchni guza > 20 Gy. [18] Toksyczność leczenia przezskórną brachyterapią HDR była bardzo niska, jeżeli utrzymywano dawki <15 Gy w ml w narządach krytycznych takich jak żołądek, dwunastnica i okrężnica oraz <8-10 Gy w rdzeniu kręgowym. Utrzymywano także dawkę <5Gy w 2/3 niezmięnionej tkanki wątroby - wówczas toksyczność leczenia związana z napromienieniem tego narządu była bardzo niska. [18] Obecnie dopuszczalne dawki na narządy krytyczne w leczeniu brachyterapią zmian w wątrobie stosowane przez zespół w szpitalu Charite w Berlinie w Niemczech zostały przedstawione w tabeli. (Tabela 2).[19]

Tabela 2. Dawki na narządy krytyczne stosowane w przezskórnej brachyterapii HDR zmian w wątrobie stosowane w szpitalu Charité w Berlinie.[19]

Narząd	dawka w 1ccm	dawka w 0.1 ccm
Jelito cienkie	12 Gy	15 Gy
Okrężnica	12 Gy	15 Gy
Żołądek	12 Gy	15 Gy
Przełyk	15 Gy	18 Gy
Rdzeń kręgowy	10 Gy	12 Gy
Wnęka wątroby	18 Gy	20 Gy
Powierzchnia skóry	10 Gy	-

Do.1cc, D1cc – minimalna dawka w części najbardziej narażonej części narządu 0.1 cm³, 1 cm³

Wyniki leczenia

Ricke i wsp. wprowadził technikę brachyterapii zmian w wątrobie w 2002 roku. [13] W pracy Collettini i wsp. prezentują wyniki leczenia nieresekcyjnych 179 przerzutów RJG do wątroby u 80 pacjentów. Zaobserwowano, że dostarczając 20 Gy do obszaru tarczowego uzyskano kontrolę miejscową 94 % i 86% po 12 i 24 miesiącach odpowiednio w guzach < 4 cm i 65,8% i 58,5 po 24 miesiącach w guzach >=4 cm. (Tabela 3). [20] Wyniki te są bardzo obiecujące, porównując je do wyników kontroli miejscowej zmian po termoablacji w postaci 11.0 – 42%. [21], [22]

W 2010 roku zespół prof. Ricke z zespołem z Magdeburga przedstawił wyniki prospektywnego badania leczenia przerzutów w wątrobie z zastosowaniem dawek promieniowania 15 Gy, 20 Gy i 25 Gy. Leczone 73 pacjentów i 199 zmian, z medianą czasu obserwacji 15 miesięcy. W badaniu nie była określona maksymalna wielkość guza, jednakże wykluczono chorych : z ilością zmian >= 10, pacjentów z > 3 zmianami z wielkością >= 5 cm, oraz od 4 do 10 zmian, gdy 2 zmiany >= 3 cm. Zmiany otrzymujące 15 Gy nawróciły w 34 przypadkach z 98 zmian leczonych tą dawką. W grupie otrzymujących 20 Gy zaobserwowano 15 wznów na 64 leczonych. Zmiany otrzymujące 25 Gy nawróciły tylko w 1 przypadku na 33 leczone. [18] W tym badaniu część zmian

musiała otrzymać niższą dawkę promieniowania i zmienić przydzieloną grupę ze względu na przekroczenia dawek na narządy krytyczne w wirtualnym planie leczenia (Tabela 3). [18]

Tabela 3. Wybrane prace dotyczących leczenia przezskórną brachyterapią HDR przerzutów raka jelita grubego w wątrobie.

	Liczba pacjentów	Liczba zmian	Wielkość zmian (zakres)	Okres obserwacji	Wznowy (%)	Przeżycie całkowite (miesiące)
Ricke et al. IJOBP 2010	73	199	3.6 (1-13.5)	15.2 (NA)	25.1	27.9
Collettini et al. rofo 2014	80	179	2.8 (8-10.7)	16.9 (NA)	12.9	18

W analizie wieloczynnikowej wykazano jednakże, że najistotniejszy wpływ na przeżycie całkowite pacjentów miała możliwość powtórzenia zabiegu brachyterapii przezskórnej. (HR 1,9 p=0,032). Istotny wpływ miało także zastosowanie leczenia systemowego (HR 1,8 p=0.049). [18]

Dyskusja.

Leczenie choroby OLM RJG to duże wyzwanie dla współczesnej medycyny. U większości chorych leczenie chirurgiczne nie może być przeprowadzone lub było przeprowadzone i pojawiły się nowe zmiany, które nie mogą już być operowane. Z tego powodu zastosowanie technik małoinwazyjnych wydaje się być uzasadnione. Brachyterapia przezskórna przerzutów RJG do wątroby jest bezpieczną, efektywną, a także dobrze tolerowaną metodą leczenia, co pokazały przytoczone doniesienia. Najczęściej jest stosowana jako leczenie ratunkowe w dużych lub nieoperacyjnych zmianach nieodpowiednich dla termoablacji lub radioterapii stereotaktycznej (SBRT), ze względu na wielkość czy lokalizację w okolicy wnęki. Ponadto brachyterapię można zastosować w leczeniu przerzutów do innych narządów, takich jak płuca czy węzły chłonne. [19] W odróżnieniu od SBRT, brachyterapia jest niezależna od ruchów oddechowych chorego, co w przypadku wątroby znacznie zwiększa obszar napromieniany. Leczenie dużych zmian istotnie wpływa na kontrolę miejscową po leczeniu technikami termicznych czy SBRT. W badaniu Scorsett i wsp. Zaobserwował bardzo dobrą kontrolę miejscową po leczeniu SBRT zmian w wątrobie – 94%, ale także 6 % istotnej toksyczności [23] W badaniu Ricke et al. nie zaobserwował wznów miejscowych, jeżeli dawka minimalna w obszarze GTV była > 20,4 Gy. [18] Brachyterapia charakteryzuje się dobrą kontrolą miejscową zmian nawet > 5 cm, a także zmian zlokalizowanych blisko wnęki wątroby i dużych naczyń. [20] Możliwość leczenia zmian w małej odległości od narządów krytycznych wiąże się z dużym gradientem dawki promieniowania jonizującego o energii 0,39 MeV dostarczanego przez izotop Irydu 192.

Większość pacjentów, którzy byli podawani leczeniu przezskórnemu wcześniej otrzymywała wiele linii leczenia systemowego, po których nie obserwowano już dalszej odpowiedzi lub toksyczność leczenia była zbyt duża. W trakcie leczenia systemowego następuje selekcja opornych na leczenie klonów komórek nowotworowych, co wpływa istotnie na wyniki leczenia poszczególnych kursów leczenia systemowego, a także leczenia miejscowego. Mimo wielu zalet leczenia przezskórnego, nadal leczeniem pierwotnym mogącym dawać długo trwającą remisję choroby OLM jest leczenie chirurgiczne. Jednakże wielkość zmian i ich lokalizacja często uniemożliwiają takie postępowanie lub nawrót po chirurgii jest nieoperacyjny. 51,2% chorych w pracy Collettini i wsp. po uprzedniej operacji zmian przerzutowych zostało podanych przezskórnej brachyterapii przy niskiej toksyczności leczenia, a także dobrej kontroli miejscowej szczególnie guzów < 4 cm [20]. Ponadto połączenie leczenia chirurgicznego z leczeniem miejscowym lub nawet zastosowanie tylko leczenia miejscowego daje lepsze wyniki leczenia oraz wydłuża przeżycie chorych z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby w porównaniu do samodzielnego leczenia systemowego, co wykazano w przytoczonym badaniu CLOCC. [16]

Podsumowania

Przezskórna brachyterapia zmian w wątrobie to bezpieczna i skuteczna metoda leczenia, której zastosowanie ciągle wzrasta. Ma szczególne zastosowanie w guzach wątroby, które są nieoperacyjne i nie mogą być poddane techniką termicznym lub SBRT. Większość pacjentów, którzy są poddawani takiemu leczeniu przeszli już wiele linii leczenia systemowego i czasem miejscowego, a mimo to brachyterapia jest przez nich dobrze tolerowana i wykazuje się wysoką skutecznością. W odróżnieniu od technik termicznych brachyterapia cechuje się wysoką kontrolą miejscową zmian nawet > 5 cm, w guzach położonych blisko narządów krytycznych i dużych naczyń. Jest to metoda, która uzupełnia możliwości leczenia zmian w wątrobie RJG. W odróżnieniu od technik termicznych cechuje się wysoką precyzją leczenia z podanymi dawkami na narządy krytyczne. Jednakże to postępowanie nie jest odpowiednie dla chorych z mnogimi przerzutami. Mimo że badania prospektywne i retrospektywne dają bardzo dobre wyniki, koniecznej są badanie prospektywne 2 i 3 fazy w celu wyselekcjonowania chorych, którzy odniosą największą korzyść z takiego leczenia, a także ustalenia optymalnego momentu na skojarzenie brachyterapii z innymi metodami. Kolejnym etapem leczenia przezskórnego zmian w wątrobie jest prowadzenie techniki pod kontrolą rezonansu magnetycznego, który znacznie lepiej wizualizuje zmiany w wątrobie niż TK czy USG, a także wykonywanie technik z automatyczną nawigacją.

Podziękowania dla lek. Małgorzaty Adamskiej za pomoc w opracowaniu artykułu.

Konflikt interesu/ Conflict of interest

Nie występuje / None

Finansowanie/ Financial suport

Praca była finansowana z grantu naukowego Wielkopolskiego Centrum Onkologii.

Etyka/ Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych

Piśmiennictwo / Refereces

- [1] Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. [Internet]. 2015 [cited 2018 May 26]. Available from: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
- [2] Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, et al. Surgical Resection of Hepatic and Pulmonary Metastases from Colorectal Carcinoma. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2006 Mar [cited 2018 May 26];202(3):468–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16500252>
- [3] Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute. Definition of oligometastasis - NCI [Internet]. [cited 2018 May 26]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/oligometastasis>
- [4] Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jun 22 [cited 2018 May 26];8(6):378–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21423255>
- [5] Deborah Freedman-Cass N, Gregory KM, Benson AB, Robert CH, Al-Hawary MM, Cederquist L, et al. NCCN Guidelines Version 2.2018 Colon Cancer. [cited 2018 May 26]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- [6] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386–

- 422.
- [7] Potemski P, Polkowski W, Bujko K, Didkowska J, Guzel Z, Herman R, et al. Nowotwory układu pokarmowego. Zalec postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. 2013;106–209.
- [8] Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2006 Aug [cited 2018 May 26];244(2):254–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16858188>
- [9] Garden OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* [Internet]. 2006 Aug [cited 2018 May 26];55 Suppl 3(Suppl 3):iii1-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835351>
- [10] Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Acad Radiol* [Internet]. 1995 May [cited 2018 May 26];2(5):399–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9419582>
- [11] Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Long-term Results in 117 Patients. *Radiology* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2018 May 26];221(1):159–66. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2211001624>
- [12] Curley SA, Izzo F. Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2002 Apr [cited 2018 May 26];7(2):72–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12018113>
- [13] Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, et al. CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I–II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2018 May 26];58(5):1496–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15050329>
- [14] Ricke J, Wust P, Wieners G, Beck A, Cho CH, Seidensticker M, et al. Liver Malignancies: CT-Guided Interstitial Brachytherapy in Patients with Unfavorable Lesions for Thermal Ablation. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2004 Nov [cited 2018 May 26];15(11):1279–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15525748>
- [15] Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of 18F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2015 Jan 16 [cited 2018 May 26];42(1):152–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319712>
- [16] Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA, Pierie J-PEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2017 [cited 2018 May 26];109(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376151>
- [17] Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* [Internet]. 1999 Feb [cited 2018 May 26];86(2):158–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10100781>
- [18] Ricke J, Mohnike K, Pech M, Seidensticker M, Rühl R, Wieners G, et al. Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(2):479–85.
- [19] Bretschneider T, Ricke J, Gebauer B, Streitparth F. Image-guided high-dose-rate brachytherapy of malignancies in various inner organs-technique, indications, and perspectives. *J Contemp Brachytherapy*. 2016;8(3):251–61.
- [20] Collettini F, Lutter A, Schnapauff D, Hildebrandt B, Puhl G, Denecke T, et al. Unresectable colorectal liver metastases: Percutaneous ablation using CT-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDBRT). *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren*. 2014;186(6):606–12.
- [21] Solbiati L, Ahmed M, Cova L, Ierace T, Brioschi M, Goldberg SN. small liver colorectal Metastases Treated with Percutaneous radiofrequency ablation: Local Response Rate and Long-term Survival with Up to 10-year Follow-up 1. *Radiol n Radiol* [Internet]. 2012 [cited 2018 May 26];265. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.12111851>

- [22] Gillams AR, Lees WR. Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2008 May [cited 2018 May 26];19(5):712–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440460>
- [23] Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarria P, et al. Is Stereotactic Body Radiation Therapy an Attractive Option for Unresectable Liver Metastases? A Preliminary Report From a Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2018 May 26];86(2):336–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433800>