

Nyelvgyöktumorok magasaktivitású interstitialis sugárkezelésével szerzett tapasztalataink retrospektív analízis alapján

Takácsi Nagy Zoltán,¹ Oberna Ferenc,² Somogyi András,¹
Polgár Csaba,¹ Major Tibor,¹ Németh György¹

Országos Onkológiai Intézet

¹Sugárterápiás Osztály, ²Fej-Nyak Sebészeti Osztály, Budapest

A vizsgálatok célja: Az interstitialis sugárkezelés szerepének, kivitelezésének és jelentőségének ismeretése nyelvgyöktumor irradiációjában. *Vizsgálati módszerek:* 1993. január és 1998. december között 19 planocelluláris szövettanú nyelvgyöktumoros (1 T1N0, 3 T2N0, 2 T3N0, 2 T3N2, 3 T4N0, 6 T4N1, 2 T4N2) betegen végeztünk brachyterápiát, egyrészt a definitív besugárzás részeként (15 beteg) perkután besugárzással (60-66 Gy) kombinálva a dózis kiemelésére (boost), másrészt posztoperatív céllal (4 beteg) a tumor inkomplett rezekcióját követően. A kezeléseket HDR after-loading készülékkel - merev tüket vagy flexibilis műanyag csöveket alkalmazva - Ir-192 izotóppal végeztük. A besugárzási tervet PLATO 3D brachyterápiás tervezőrendszerrel készítettük. Boost besugárzásnál a referenciacél-szinten az átlagos összdózis 22 Gy (12-30 Gy), egyedüli posztoperatív brachyterápiánál 27 Gy (24-30 Gy) volt. *Eredmények:* A definitív radioterápiában részesített betegek 67%-án komplett, 33%-án parciális remissziót diagnosztizáltunk a kezelés befejezését követő 6-8 hét múlva. Az összes betegen az átlagos követési idő (30 hónap) alatt a helyi tumormentesség aránya 42%. Lokális recidíva miatt 5 beteg (26%) halt meg. Hatan (32%) daganattal élnek. Osteoradinecrosis, fistula nem alakult ki. *Következtetés:* Megállapítható, hogy az előrehaladott nyelvgyöktumorok onkológiai ellátásában a perkután és az interstitialis sugárkezelés kombinációja mind a beteg gyógyulása, mind életminőségének javítása szempontjából előnyösnek tűnik. *Magyar Onkológia 44:117-121, 2000.*

Purpose: To describe the role, the execution and the importance of interstitial radiotherapy in the irradiation of the base of tongue cancer. *Material and methods:* Between January, 1993 and December, 1998 nineteen patients with primary squamous cell cancer of the base of tongue (1 T1N0, 3 T2N0, 2 T3N0, 2 T3N2, 3 T4N0, 6 T4N1, 2 T4N2) were managed with brachytherapy partly with definitive intention combined with teletherapy (60-66 Gy) as a boost, partly as a single postoperative treatment. Irradiation was carried out by HDR after-loading (Ir-192) unit, using rigid needle or flexible plastic catheter. The treatment plan was made by PLATO 3D brachytherapy planning system. In case of boost the mean total dose of brachytherapy was 22 Gy (12-30 Gy), in postoperative treatment it was 27 Gy (24-30 Gy). *Results:* 6-8 weeks after the definitive radiotherapy the CT/MR showed complete remission in 67% and partial remission in 33% of the patients. Of all treated patients during the mean follow-up period (30 months) the local tumour control was 42%. Five patients (26%) died in local failure. Six patients (32%) are alive with tumour. Osteoradionecrosis and fistula did not occur. *Conclusions:* In the oncological treatment of the advanced base of tongue tumour the combination of percutan and interstitial radiotherapy seems to be very advantageous, because it improves not only the curability, but the patients' quality of life as well. *Takácsi Nagy Z, Oberna F, Somogyi A, Polgár Cs, Major T, Németh Gy. Experiences in the treatment of tumour of base of the tongue with high dose rate interstitial radiotherapy on the basis of a retrospective analysis. Hungarian Oncology 44:117-121, 2000.*



Közlésre érkezett: 1999. május 21.
Elfogadva: 1999. június 1.

Levelezési cím: Dr. Takácsi Nagy Zoltán,
Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztály, 1122. Budapest, Ráth György u. 7-9.

Bevezetés

A szájgarat daganatainak megközelítőleg 40%-a nyelvgyökrák (4,23). Gyorsan terjed a környező struktúrákra (előrefelé a nyelvre, oldalt a sulcus glossopharyngeuson keresztül a garatívekre és a tonsillára, hátrafelé a supraglotticus larynxra). Nagyfokú metasztatizáló képesség jellemzi. A diagnózis idején körülbelül 80% az azonos oldali és 30% az ellenoldali nyaki nyirokcsomó-áttétek aránya (8,23,28).

Az előrehaladott nyelvgyökkarcinóma gyógyításában az elsődleges sebészi megoldásokkal kapcsolatos fenntartások fokozatos megjelenésével egyidőben megfigyelhető a törekvés a „szervmegőrző” irradiáció illetve radiokemoterápia szerepének és lehetőségeinek újragondolására (14).

A kizárólagos külső sugárkezeléssel szemben számos szerző előnyben részesíti a dóziskiemelő (boost) brachyterápiával kiegészített perkután irradiációt (10-13).

A nyelvgyökdaganatok szövetségi (interstitialis) sugárkezelésének története a század elejéig nyúlik vissza (24). Évtizedekig az egyetlen brachyterápiás modalitást a rádiumtű jelentette. Az 1950-es években Henschke, majd a 60-as

évektől Pirquin és Chassagne munkássága révén egyre szélesebb körben elterjedt és mind többen kezdték alkalmazni a számos szempontból előnyösebb tulajdonságokkal rendelkező Ir-192 izotópot (26,27). Kifejlesztették a különböző utántöltéses (afterloading) technikákat (1,10,18,24, 26,27,32). Japán és amerikai szerzők jó eredményeket értek el Au-198 szemcsék és I-125 „seed”-ek implantálásával (15,16,30).

Anyag és módszer

1993. január és 1998. december között 19 nyelvgyöktumoros betegen végeztünk interstitialis brachyterápiát. A férfi:nő arány 2,6:1, az átlagéletkor 57 év volt. A lokoregionális kiterjedést figyelembe véve elsősorban az előrehaladott stádiumú daganatok domináltak (1. táblázat). Távoli metasztázist nem lehetett kimutatni. A szövettani vizsgálat kivétel nélkül laphámrákot igazolt.

A brachyterápiát tizenöt betegen a definitív irradiáció részeként (boost), négy esetben pedig posztoperatíván a lokálisan nem egyértelműen ablasztikus műtét után a maradéktumor leküzdésére végeztük. A kizárólag interstitialis kezelésben részesített betegcsoportban a nyaki régiók el látása elektív disszekció formájában a primer tumor rezekciójával egyidőben történt. Definitív sugárkezelésre bekövetkező helyi daganatmentesség mellett perzisztáló nyaki metasztázis eliminálására 3 betegen „salvage” nyaki nyirokcsomó-disszekciót alkalmaztunk. A többi beteg vagy nem egyezett bele a felajánlott műtétbe, vagy belgyógyászati szempontból inoperábilis volt. Két definitív irradiációban részesült betegen (T4) neoadjuváns citosztatikus kezelés előzte meg a radioterápiát. A külső sugárkezelést Co60 sugárforrással, illetve 6 MV-s fotonenergiájú lineáris gyorsítóval végeztük oldalsó opponáló mesopharynx-nyaki mezőkből 60-66 Gy összeg dózissal, 36-40 Gy-t követően a medulla védelmével.

Az interstitialis sugárkezelésre 2-3 héttel a perkután irradiáció, illetve a műtét után került sor. A kezeléseket Gammamed-III és Nucletron-MicroSelectron gyártmányú készülékekkel, Ir-192-izotóppal, magas dózistrátájú utántöltéses technikával történtek.

Minden beavatkozást alapos klinikai vizsgálat - vércép, koagulogram, EKG, mellkasröntgen, komputertomográfia (CT) vagy mágneses rezonancia vizsgálat (MR) - előzött meg. Az implantációt általános anesztéziában végeztük.

Négy esetben merev tüket, tizenöt betegen flexibilis plasztik csöveket juttattunk - trokár segítségével - a daganatba vagy a tumorágyba. Merev-tű technikát kizárólag a papilla circumvallataéhoz közel eső, a nyelv hátsó részét is érintő daganatnál alkalmaztunk. A szájüreg felől, vagy szubmentális irányból végeztük a szúrást. A tű végét a nyelv- illetve a bőrfelszínhez öltöttük. Hajlékony csövek használatakor a behatolás mindig szubmentális irányból történt. A trokárak megfelelő elhelyezkedésének ellenőrzése után a csöveket a trokárokon keresztül húztuk, majd az

1. táblázat. A nyelvgyöktumorok megoszlása a TNM szerint

	N0	N1	N2	Összesen
T 1	1	-	-	1
T 2	3	-	-	3
T 3	2	-	2	4
T4	3	6	2	11
Összesen	9 (47%)	6 (32%)	4 (21%)	19 (100%)

* N3 nagyságú metasztázis a vizsgált betegcsoportban nem fordult elő.



1. ábra. A nyelvgyöktumorba helyezett 4 flexibilis katéter oldalirányú szimulációs felvétele.

utóbbiakat eltávolítottuk. Attól függően, hogy hurok (loop) vagy hurok nélküli (non-loop) technikát alkalmaztunk, a csöveket műanyag gombokkal rögzítettük az állcsúcs alatti bőr-, illetve a nyelvgyökfelszínén. Az implantátumok célvolumenbe (tumor + 1 cm-es biztonsági zóna) helyezésénél törekedtünk a párhuzamosság elvének betartására. Számukat és egymástól való távolságukat (maximum 2 cm) a tumor mérete határozta meg. A referenciapont a célvolumen felszínén helyezkedett el. A tényleges besugárzástervezés az interstitialis kezeléssel készült kétirányú szimulációs felvételek és a tumorba helyezett implantátumokat ábrázoló CT-síkok felhasználásával kezdődött (1. ábra, 2. ábra). A szimulációs felvételen bejelöltük a tűk/csövek aktív hosszát. Az adatokat a Plato-3D tervezőrendszerbe digitalizáltuk és három dimenzióban izodózisfelszínt alakíthattunk ki, amely adekvát módon körülvette a célvolumen (3. ábra).

Boost besugárzásnál átlagosan 22 Gy (12-30 Gy), posztoperatív egyedüli brachyterápia esetén átlagosan 27 Gy (24-30 Gy) dózis adódott.

A betegnek sok kellemetlenséget okozó merev-tű technikával csak egyszeri beavatkozást végeztünk 12 Gy dózissal. Műanyag csövekkel egymást követő napokon, napi két frakcióban (6 órás intervallum), hetente 5-7 alkalommal kezeltünk. Az egyszeri frakció-dózis 3-5 Gy értékek között mozgott. Az összesen kiszolgáltatót dózis 18-30 Gy-nek felelt meg.

Eredmények

Az irradiáció után 6-8 hét múlva végzett kontroll klinikai és CT/MR-vizsgálatok a definitív kezelésben részesített betegek 67%-án komplett, 33%-án parciális remissziót mutattak. Az összes betegen az átlagos követési idő (30 hónap) alatt a helyi tumormentesség aránya 42%. A halált minden esetben recidíva okozta. Perzisztáló daganattal 6 beteg él (2. táblázat). Kiújulás azokon a betegeken jelentkezett, akik az interstitialis kezelés során alacsonyabb dózisban részesültek. Egyszeri nagy dózist alkalmazva az akut reakció - Grade II-III-as epithelitis - gyakrabban fordult elő, mint a frakcionált kisebb dózisok esetében. Késői szövődmény - osteoradionecrosis, fistula - nem alakult ki.

Megállapítottuk, hogy a loop technika a betegek számára jobban tolerálható, mert kevésbé zavaróak a nyelvgyök felszínéhez simuló csövek, mint a rögzítő gombok. A "hurok" módszer hátránya, hogy a gyakran megtörő katéter a sugárforrás áthaladását gátolta és lehetetlenné tette az eredeti besugárzási terv végrehajtását.

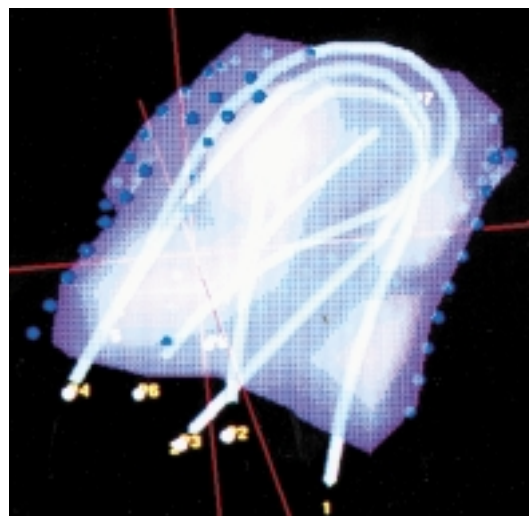
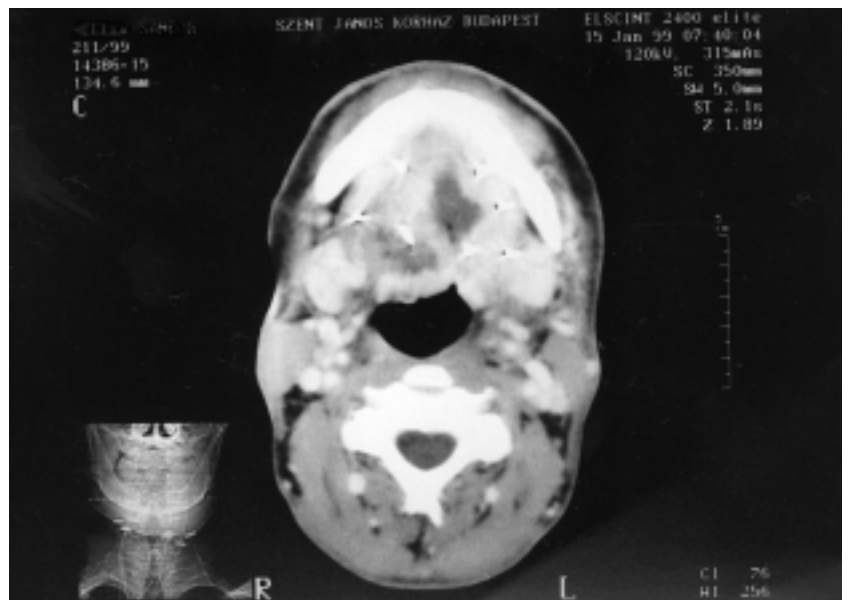
Egy esetben sem tapasztaltunk olyan fokú oedemát, amely tracheotomiát tett volna indokolttá.

Megbeszélés

Nyelvgyóktumor kezelési stratégiájában - a daganat kiterjedésétől függően - az irradiáció vagy a sebészi ellátás, egyedül vagy kombinációban alkalmazva a jelenleg is legáltalánosabban elfoga-

dott módszer. A korai stádiumú tumorok terápiája viszonylag egyszerű, hiszen kizárólagos irradiáció vagy sebészi megoldás a beteg életmódjének jelentős károsodása nélkül megközelítőleg azonos recidívamentes túlélést eredményez (14,17). Az előrehaladott daganat optimális kezelésének meghatározása sok problémát okoz a klinikusoknak. A mandibula és nyelv rezekcióját, valamint a gyakran szükségessé váló részleges gégeeltávolítást, ritkábban laryngectomiát és a posztoperatív sugárkezelést egyre inkább felváltja az egyedüli irradiáció, vagy a radio- és kemoterápia kombinációja (1,3,5,7,14,22,28,29,31). Helyi tünetmentesség és perzisztáló regionális metasztázis esetén a sugaras kezelést nyaki disszekció egészíti ki (14,22). A kiterjesztett megoldásokkal kapcsolatban gyakran megfogalmazódó tartózkodó álláspontért egyrészt a radikális műtétet követő különböző súlyossági fokú funkcionális (nyelés- és beszédképesség-) zavarok, esztétikai hiányosságok és az ezekből fakadó pszichoszociális problémák, másrészt a nem vagy csak részben invazív modalitásokkal elérhető hasonlóan jó gyógyeredmények felelősek (11,13,15,19,33). A fentieket figyelembe véve Intézetünkben előre-

2. ábra. A nyelvgyök-daganatba helyezett műanyag csövek keresztmetzeti képe horizontális irányú CT-síkon.



3. ábra. A katétereket illetve a célterefogatot körülvevő referenciafelszín megjelenítése Plato besugárzástervező-rendszerrel.

haladott nyelvgyökrákon a perkután és az interstitialis sugárkezelés kombinációját részesítjük előnyben, természetesen csak széleskörű diagnosztikai adatokra alapozott gondos mérlegelést követően akkor, ha a gyógyulási eredmény várhatóan eléri a kiterjesztett műtét hatásfokát. Értelemszerűen inoperabilitás, irrezekabilitás esetén, vagy ha a beteg a radikális sebészi megoldást elutasítja, az irradiáció a szóba jövő terápiás lehetőség.

Nyelvgyöktumoron a brachyterápiának a gyakorlatban két indikációs területe van:

1. Perkután irradiáció után dóziskiemelés (boost) formában a maradék tumor, vagy a tumorágy ellátásában (9,10,17,21),

2. Korábbi besugárzást követő recidíva kezelésében, amennyiben a folyamat nem operálható (2).

Az utóbbi években a perkután irradiáció robanásszerű fejlődésen ment keresztül (besugárzástervezés 3 dimenzióban, elektron boost, fejrögzőtök használatának általánossá válása, stb), mégis a nyelvgyökrák magas dóziseket (70-75 Gy) igénylő ellátása külső sugárkezeléssel csak a környező kritikus szervek (nyálmirigy, mandibula) károsodásának veszélye mellett valósítható meg. E megállapítást támasztják alá azok az adatok, amelyek szerint az osteoradionecrosis, valamint a xerostomia kialakulásának valószínűsége 50 Gy után exponenciálisan fokozódik (6,25). Elkerülésükre a radioterápiás módszerek közül jelenleg még mindig az interstitialis kezelés tűnik a legideálisabbnak. A 3D terv lehetővé teszi a legkisebb egészséges szöveti térfogatot érintő interstitialis sugaras kezelést. A társuló dózisoptimalizálás segítségével az inhomogenitás nagyfokban csökkenthető (18,20).

A jelenleg használatos hajlékony műanyag csövekkel a frakcionálás könnyen megvalósítható. A betegnek sok kényelmetlenséget okozó me-

rev-tű ugyanis tartósan nem maradhat a garatban (tumorban), így a szükséges dózis nem vagy csak nagy nehézséggel szolgáltatható ki. Az utóbbi években a merev-tű technikát már nem alkalmazzuk.

Összefoglalás

A viszonylag alacsony betegszám és a rövid követési idő ellenére úgy tűnik, hogy előrehaladott nyelvgyök-daganatok onkológiai ellátásában a perkután és az interstitialis sugárkezelés összekapcsolása, mind a beteg gyógyulása mind életminőségének javítása szempontjából előnyösnek látszik. Hangsúlyozni kell, hogy e tumorok brachyterápiájának nagy precizitást igénylő, korrek kivitelezésében a sugárterapeuta, a sugárfizikus és a fej-nyak-sebész szoros együttműködése elengedhetetlen.

Irodalom

- Blumberg AL, Fu KK, Phillips TL. Results of treatment of carcinoma of the base of tongue, the UCSF experience, 1957-1976. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:1971-1976, 1979
- Büntzel J, Küttner K. Einsatzmöglichkeiten der Brachytherapie aus der Sicht des HNO-Arzttes. *Laryngo-Rhino-Otol.* 74:673-677, 1995
- Cachin Y, Eschevege F. Combination of radiotherapy and surgery in the treatment of head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 2:177-191, 1975
- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and Practice of Oncology.* 5th edition. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 782-801
- Dupont J, Guillaumondegui O, Jesse R. Surgical treatment of advanced carcinomas of the base of tongue. *Am J Surg* 136:501-503, 1978
- Eisbruch A, Ship JA, Martel MK, et al. Parotid gland sparing in patients undergoing bilateral head and neck irradiation: Techniques and early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:469-480, 1996
- Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR. Multidisciplinary treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Oncol* 12:71-82, 1985
- Élő J, Balatoni Zs, Kótai Zs. Az "No-nyak" diagnosztikus és terápiás problémái fej-nyak daganatok esetén. *Fül-Orr-Gégegyógyászat* 40:197-204, 1994
- Foote RL, Parsons JT, Mendenhall WM, et al. Is interstitial implantation essential for successful radiotherapeutic treatment of base of tongue carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:1293-1298, 1990
- Harrison LB, Zelefsky MJ, Sessions RB, et al. Base of tongue cancer treated with external beam irradiation plus brachytherapy: Oncologic and functional outcome. *Radiology* 184:267-270, 1992
- Harrison LB, Zelefsky MJ, Armstrong JG, et al. Performance status after treatment for squamous cell cancer of the base of tongue - a comparison of primary radiation therapy versus primary surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:953-957, 1994
- Harrison L, Zelefsky MJ, Pfister D, et al. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for squamous cell cancer of the base of the tongue. *Head and Neck* 19:169-175, 1997
- Harrison LB. Applications of brachytherapy in head and neck cancer. *Semin Surg Oncol* 13:177-184, 1997
- Harrison LB, Sessions RB, Ki Hong W. *Head and Neck Cancer. A multidisciplinary Approach.* Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999, pp 457-469
- Horwitz EM, Frazier AJ, Martinez AA, et al. Excellent functional outcome in patients with squamous cell carcinoma of the base of tongue treated with external irradiation and interstitial Iodine 125 boost. *Cancer* 78:948-957, 1996

2. táblázat. A kezelés eredménye 19 nyelvgyöktumoros betegen

Kezelés fajtája (betegszám)	Komplett remisszió	Parciális remisszió	Recidíva	Daganat következtében elhunyt
Egyedüli irradiáció* (10)	2	1	4	3
Neoadjuváns citosztázis + irradiáció (2)	-	1	-	1
Irradiáció + nyaki disszekció (3)	2	-	-	1
Nyelvgyökrezekció + nyaki disszekció + posztoperatív tumorágy brachyterápia (4)	4	-	-	-
Összesen	8 (42%)	2 (10%)	4 (22%)	5 (26%)

* Irradiáció alatt teleterápiát + interstitialis kezelést (boost) értünk.

16. Horwitz EM, Frazier AJ, Vicini FA, et al. The impact of temporary iodine-125 interstitial implant boost in the primary management of squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Head Neck* 19:219-226, 1997
17. Housset M, Baillet F, Dessard-Diana B, et al. A retrospective study of three treatment techniques for T1-T2 base of tongue lesions: surgery plus postoperative radiation, external radiation plus interstitial implantation and external radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:511-516, 1987
18. Kolkman-Deurloo IK, Visser AG, Niel CGJH, et al. Optimization of interstitial volume implants. *Radiother Oncol* 31:229-239, 1994
19. List M, Ritter-Sterr C, Lansky S. A performance status scale for head and neck cancer patients. *Cancer* 66:564-569, 1990
20. Martel MK, Narayana V. Brachytherapy for the next century: Use of image-based treatment planning. *Radiat Res* 150:178-188, 1998
21. Mayer Á. Brachytherápia, mint a fej-nyaki daganatok sugárterápiájának része. A fej-nyaki daganatok komplex diagnosztikája és terápiája. *Gyulai Onkológiai Napok* 60, 1995
22. Million RR, Cassisi NJ. Management of Head and Neck Cancer. A multidisciplinary approach. Second Edition, Lippincott, Philadelphia 1997, pp 401-429
23. Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Therapy. Third Edition. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp 1033-1046
24. Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, et al. Role of interstitial brachytherapy in oral and oropharyngeal carcinoma: Reflection of a series of 1344 patients treated at the time of initial presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 115:519-526, 1996
25. Pernot M, Luporsi E, Hoffstetter S, et al. Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:577-585, 1997
26. Pierquin B, Chassagne DJ, Chahbazian CM, et al. Brachytherapy, St. Louis, Warren G. Green, 113 (1978)
27. Pierquin B, Wilson JF, Chassagne D. Modern brachytherapy. New York. Masson (1987)
28. Puthawala AA, Nisar Syed AM, Eads DL, et al. Limited external beam and interstitial 192 Iridium irradiation in the treatment of carcinoma of the base of the tongue: A ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:839-848, 1988
29. Rabuzzi DD, Mickler AS, Chung AT, et al. Treatment results of combined high dose preoperative radiotherapy and surgery for oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 92:989-992, 1982
30. Shimizutani K, Koseki Y, Inoue T, et al. Application of 198 Au grains for carcinoma of oral cavity. *Strahlenther Oncol* 171:29-34, 1995
31. Vándor F, Takácsi Nagy L. Az oropharynx tumorok radiológiai és sebészeti kezelése. *Magyar Onkológia* 4:254-260, 1976
32. Vikram B, Strong E, Shah J, et al. A non-looping after-loading technique for base of tongue implants: results in the first 20 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:1853-1855, 1985
33. Zelefsky MJ, Harrison LB, Armstrong JG. Longterm treatment results of postoperative radiation therapy for advanced stage oropharyngeal cancer. *Cancer* 70:2388-2395, 1992