

# טיפול בחסימה ממארת של דרכי הנשימה באמצעות ברכתרפיה תוך-סימפונית בעוצמה גבוהה: ניסיונו הראשוני ב-30 חולים

אלכס ירמולובסקי<sup>1</sup>, אלן כץ<sup>2</sup>, אייל פניג<sup>2</sup>, גרשון פינק<sup>1</sup>, דניאל בן דיין<sup>1</sup>, אהרון סולקס<sup>2</sup>, מרדכי ר' קרמר<sup>1</sup>,

המכונים<sup>1</sup> למחלות ריאה<sup>2</sup> ולראונקולוגיה, מרכז רפואי רבין, ב"ח בילנסון, פתח-תקווה, והפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל-אביב

## ת ק צ י ר

ברכתרפיה היא טיפול קרינתי נקודתי הנמצא בטיפול בשאתות למיניהן. נגעים תוך סימפוניים מתאימים במיוחד לטיפול בברכתרפיה, מכיוון שהם בדרך כלל נמצאים בקירבת איברים הרגישים לקרינה חיצונית, כמו הלב וחוט השדרה, ומכיוון שבאמצעות ברונכוסקופ גמיש מתאפשרת גישה לטיפול בשאתות פנימיות. טיפול זה נושא בעיקר אופי פאליאטיבי, ומטרתו להקל על נשימתם של חולים עם חסימת דרכי האוויר. שלושים חולים עברו טיפולים ברכתרפיים כנגד שאתות ממאירות בדרכי הנשימה בתקופה שבין דצמבר 1997 וינואר 1999. באמצעות ברונכוסקופיה פיבראופטית הוחדר צנתר תוך-סימפוני ודרכו הוכנס מקור קרינה של אירידיום-192 לקירבת הנגע, בשניים או שלושה טיפולים. תגובות חיוביות לטיפול, כפי שנבדקו אנדוסקופית או רנטגנית לאחר הטיפול נמצאו ב-27 מתוך 30 החולים שסיימו את הטיפול (90%), ושיפור תסמיני נקבע ב-26 (86%). ברכתרפיה היא טיפול יעיל לפתיחת חסימות ממאירות בדרכי הנשימה.

## ה ק ד מ ה

ה קרנות הן הטיפול המקובל בנגעים שאתיים של הריאה שאין אפשרות לנתחם, אולם בכ-40% מן החולים המטופלים בהקרנה ממקור חיצוני, חוזרת ונשנית המחלה בבית-החזה [1]. בשנים האחרונות נתקבלה מחדש הברכתרפיה, שהיא טיפול בקרינה רדיואקטיבית בטווח קצר, כשיטה טיפולית לצד ההקרנה החיצונית [2-4]. מכיוון שהמטרה הבסיסית של רדיותרפיה היא לאפשר מנת קרינה מרבית לנגע הממאיר תוך מיזעור הנזק בריקמה הבריאה סביבו, הרי שברכתרפיה מאפשרת לתת מנות גדולות של

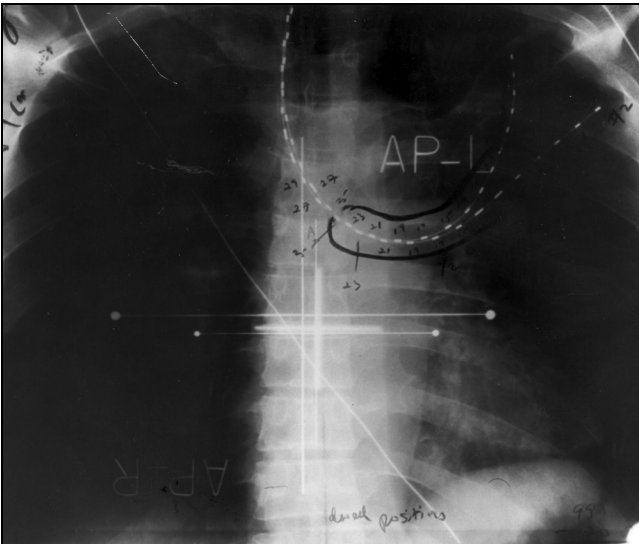
קרינה באופן ממוקד לאזור הרצוי, בקצב בינוני (2-12 Gy לשעה) או אף גבוה יותר (מעל 12 Gy לשעה), תוך מיזעור משך הטיפול והנזק.

גורמים אחדים הביאו לפופולריות המתחדשת של הברכתרפיה. השיטה נוסדה לראשונה בתחילת המאה [5] אך נדחקה לשוליים בשנות השישים עם הופעת מאיצים קוויים בעלי אנרגיות גבוהות לטיפול בשאתות ממאירות. הטכניקה הזאת חזרה לרפר-טואר הטיפולי עקב פיתוחם של שיפורים טכנולוגיים שאפשרו לסגל הרפואי לטפל בבטיחות במקורות זעירים בעלי רדיואקטיביות גבוהה. אלה כללו את שיטת ה-afterloading, בה מוחדר מקור הקרינה למקום הרצוי ומוצא ממנו לאחר הטיפול באופן אוטומטי [6], תוך וידוא המיקום באמצעות ברונכוסקופ פיבראופטי גמיש. כמרכז הוכנסו איזוטופים לשימוש אותם ניתן להכין כקופסיות שאורכן כ-2-4 מ"מ ועוביין פחות מ-1 מ"מ ואשר פעילותם גבוהה מ-10 Ci. האיזוטופים המקובלים הם אירידיום-192 (<sup>192</sup>Ir), צזיום-137 (<sup>137</sup>Cs), או פלדיום-103 (<sup>103</sup>Pd) הבטוחים יותר לסגל המטפל מאשר מקורות רדיום שהיו מקובלים בעבר. מנוף שני להגברת הפופולריות של הברכתרפיה היה השתכללות טכניקות הדימות המאפשרות כעת להגדיר את מיקום הנגע וממדיו, ולוודא את המיקום הרצוי של המקורות הרדיואקטיביים המוחדרים.

נגעים תוך-סימפוניים מתאימים במיוחד לברכתרפיה, מכיוון שבאמצעות ברונכוסקופ גמיש מתאפשרת השגת קירבה לשאתות פנימיות, ואלו נמצאות בדרך כלל בקירבה לאיברים הרגישים לקרינה, כמו הלב וחוט השדרה. נגעים ממאירים תוך-סימפוניים של תאים שאינם קטנים (NSCLC) בדירוג T1 עד T4 או גרוורת תוך-סימפוניות נשנות וחודרות, הם מטרות לטיפול בברכתרפיה גם בשלבים המוקדמים של הטיפול, במקום או בצד טיפול קרינתי ממקור חיצוני, אם מתברר שאי אפשר לנתח ואם אין חזירה לתוך



תמונה 1: חולה לאחר הכנסת הצנתר דרך האף ומיקומו בסימפון.



תמונה 2: הצנתר ממוקם בתוך הסימפון.

## תוצאות

נתוני החולים ופרטים אודות מחלתם ומסוכמים בטבלה מס' 1. הטיפול ניתן ל-30 חולים ובסך-הכל ניתנו 78 טיפולים כאלה, בממוצע כ-2.6 טיפולים לחולה. ל-5 חולים ניתן רק טיפול אחד.

תגובות חיוביות לטיפול, כפי שנבדקו באופן אובייקטיבי ע"י צילום רנטגן או באמצעות ברונכוסקופיה, נצפו ב-27 מתוך 30 החולים (90%), ושיפור תסמיני — ב-26 (86%). חולה אחד שהופנה לטיפול עקב המופטיזיס, נפטר כשבוע לאחר הטיפול מחמת המופטיזיס מסיבי. חולה אחד לקה בנצור טרכאוזופגאי. בשני החולים קשה להעריך האם השאת עצמה, או הטיפול גרמו לסיבוך.

השיפור הרנטגני השכיח ביותר — העלמות התמט הריאתי שבעיקבות החסימה הושג ב-4 חולים. שיפור רנטגני נוסף שהובחן ב-2 חולים, היה ספיגה מהירה של התסנין בריאות שבעיקבות החסימה. ב-6 חולים נוספים הובחנה הקטנת המימצא ברנטגן.

השיפור הברונכוסקופי התבטא בעלמות או בהקטנת המימצא התוך-סימפוני ואובחן ב-21 חולים.

הנהור (lumen) [7]. בשלבים מתקדמים של סרטן הריאות הטיפול בברכיתרפיה הוא בעיקר פליאטיבי. בחולים בהם קיימת חסימת דרכי הנשימה, ניתן להשיג שיפור תסמיני בעיקבות סידרת טיפולים קצרה [4, 10-8]. לאחר טיפול כזה נעלמים המופטיזיס בכ-50% עד 90% של החולים, ונשמט ב-50% עד 65% של המטופלים. שיפורים אלה נמשכים בדרך כלל למשך 5-7 חודשים [11-14].

בעבודה זו אנו מדווחים על סידרת חולים בסרטן בסימפונות שעברו טיפול במכונונו ברכיתרפיה פליאטיבית, ועל התוצאות שנתקבלו בטיפול זה.

## חולים ושיטות

שלושים חולים עברו טיפולים ברכיתרפיים כנגד שאתות ממאירות בדרכי הנשימה במכונונים לאונקולוגיה ולמחלות ריאה במרכז הרפואי רבין, בתקופה שבין דצמבר 1997 וינואר 1999 (טבלה מס' 1). ההוריות לטיפול כללו קוצר נשימה, תמט, המופטיזיס ודלקת ריאות משנית לחסימה.

לאחר אילחוש מקומי באמצעות לידוקאין 2%, מבוצעת ברונכוסקופיה בברונכוסקופ גמיש, ואזור החסימה הריאתי מזוהה. צנתר אטום (French 4.7) מוחדר דרך הברונכוסקופ באצעות מוליך קשיח עשוי מתכת הממקם את הצנתר במרכז החסימה השאתית. לאחר שליפה זהירה של הברונכוסקופ, נקבע הצנתר במקומו ע"י הרבקותו אל האף (תמונה 1) ומיקומו נבדק בשיקוף ריאות לאחר החדרת מקור דמה רדיואופקי (תמונה 2); לעתים מוחדר צנתר נוסף בקירבת הראשון כדי לקצר את משך ההקנה הנדרש.

החולה מועבר לחדר המצויד במערכת בקרה ראייתית ומכשיר טעינה אוטומטי Varisource HDR remote afterloader (Palo Alto, California, USA) המכיל מקור יחיד של 10 קירי בקצה של חוט באורך 150 ס"מ. למכשיר ניתן לחבר עד עשרים צנתרים. חישובי הדוזומטריה הם של 500 cGy בריחוק של 1 ס"מ מן המקור.

לאחר טיפול של 5-10 דקות בלבד, נשלף הצנתר, ובדרך כלל החולה משוחרר לביתו. כל הטיפולים נעשים אפוא על בסיס אמבולטורי. בחולים עם חסימה מלאה או כמעט מלאה, ניתן טיפול בלייזר ניאודימיום-YAG (Neodymium-YAG) המרחיב את החלל ומאפשר את החדרת הצנתר.

טבלה 1: חולים עם חסימות תוך-ריאתיות שטופלו פליאטיבית באמצעות ברכיתרפיה

גיל ממוצע (תחום)	68 ש' (51-82 ש')
גברים/נשים	10/20
סוג השאת הראשונית	
שאת בריאה שלא מתאים קטנים	24
שאת בריאה מתאים קטנים	2
גרורות סרטן השד	2
גרורות סרטן הפרכשת	2
התוויות עיקריות	
קוצר נשימה	19
המופטיזיס	5
דלקת ריאה חסימתית	6
מקום החסימה	
סימפון ראשי ימני	9
סימפון ראשי שמאלי	10
סימפון הביניים	3
סימפון אונה ימנית עליונה	3
סימפון אונה ימנית אמצעית	3
סימפון אונה שמאלית עליונה	2

5. *Graham EA & Singer JJ*, Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA*, 1933; 101: 1371-1374.
6. *Nori D, Hillaris B & Martini N*, Intraluminal irradiation in bronchogenic carcinoma. *Surg Clin N Am*, 1987; 67: 147-152.
7. *Raben A & Mychalczak B*, Brachytherapy for non-small cell lung cancer and selected neoplasms of the chest. *Chest*, 1997; 112 (4 suppl): 276S-286S.
8. *Ofiara L, Roman T, Schwartzman K & Levy RD*, Local determinants of response to endobronchial high-dose rate brachytherapy in bronchogenic carcinoma. *Chest*, 1997; 112: 946-953.
9. *Raju PI, Roy T, McDonald RD & al*, Ir-192, low dose rate endobronchial brachytherapy in the treatment of malignant airway obstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 27: 677-680.
10. *Lo TC, Beamis JF Jr, Weinstein RS & al*, Intraluminal low-dose rate brachytherapy for malignant endobronchial obstruction. *Radiation Oncol*, 1992; 23: 16-20.
11. *Speiser B & Spratling L*, Intermediate dose rate remote afterloading brachytherapy for intraluminal control of bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 18: 1443-1448.
12. *Speiser BL & Spratling L*, Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 25: 579-587.
13. *Speiser BL & Spratling L*, Radiation bronchitis and stenosis secondary to high dose rate endobronchial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 25: 589-597.
14. *Bedwinek J, Petty A, Bruton C & al*, The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic endobronchial recurrence of previously irradiated bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 22: 23-30.
15. *Mehta M, Peteret D, Chosy L & al*, Sequential comparison of low dose rate and hyperfractionated high dose rate endobronchial radiation for malignant airway occlusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 23: 133-139.
16. *Gustafson G, Vicini F, Freedman L & al*, High dose rate endobronchial brachytherapy in the management of primary and recurrent bronchogenic malignancies. *Cancer*, 1995; 75: 2345-2350.

השיפור התסמיני השכיח ביותר היה שיפור בקוצר הנשימה והובחן ב-18 חולים, ב-8 חולים הנוספים חלה העלמות או הפחתת השיעור. ב-3 מתוך 5 החולים שתלונתם העיקרית הייתה המופטיזיס, הביא הטיפול להפסקת גניחת הדם. ב-2 חולים חזר התמט בריאה ונצפה בצילומי רנטגן, וב-6 חולים המימצא שקטן לאחר הטיפול החל שוב לגדול.

### ד י ו

ברכיתרפיה מודרנית היא שיטה יעילה לטיפול פליאטיבי בשאתות ממאירות בדרכי הנשימה, כפי שמוכח בדיווח זה. בעיקבות הטיפול חל שיפור תסמיני ואובייקטיבי ברובם של המטופלים, בדומה לדיווחיהם של אחרים [9, 15]. שיפור תסמיני, בעיקר שיעור והמופטיזיס, תלוי במיקום הנגע בסימפונות. הערכת הצלחת הטיפולים היא מעט בעייתית כאשר החסימה התוך-סימפונית היא ללא תמט, ונדרשת סריקת איוורור-זילוח להדגמת הקטנת החסימה. טיפול חלופי הוא טיפול בלייזר, בעיקר לייזר מסוג נאודימיום-יאג, הפותח חסימות בסימפונות במהירות רבה, אך מתקשה להתגבר על חסימות גדולות וכרוך בסיבוכים בשיעור גבוה יחסית. אומנם גם בברכיתרפיה נתקלים בסיבוכים הנובעים ממנת קרינה גבוהה במידה בלתי צפויה כתוצאה של הברדלים מקומיים בקוטר הנהור או במיקום הצנתר. אלה מופיעים בדרך כלל כהמופטיזיס, סמפנת, נצור והיצרות לאחר הטיפול הברכיתרפי. אולם כפי שנמצא בעבודה זו ובעבודות אחרות, שיעור הסיבוכים והתמותה עקב ברכיתרפיה הוא ברמה של אחוזים מעטים [12, 15, 16], פחות מאלה של טיפול בלייזר. בחולים רבים, שילוב של לייזר לפתיחה ראשונית עם טיפול בברכיתרפיה, יכול להביא לפתיחת חסימות תוך-סימפוניות.

ברכיתרפיה היא לעיתים גם השיטה המועדפת בטיפול בסרטן הריאה. השתלה תוך-ריקמתית של קופסיות רדיואקטיביות או של אריג גמיש שבו מצויים גרגירי יוד רדיואקטיבי, דווחה בספרות. אין הסכמה על מידת היעילות היחסית של טיפולים אלה, לבד או בשילוב עם טכניקות אחרות, כגון כריתה רדיקלית או חלקית, או הקרנה חיצונית [2].

לפיכך, למרות שאין נתונים על כך, שברכיתרפיה משפרת את ההיותות בחיים של המטופלים, הרי שניתן באמצעותה להקל על חולים הלוקים בחסימות בריאות עקב סרטן ריאות מתקדם או גרורות תוך-סימפוניות.

### ב י ב ל י ו ג ר פ י ה

1. *Perez CA, Parjak TF, Rubin P & al*, Long term observations of patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. *Cancer*, 1987; 59: 1874-1881.
2. *Gaspar LE*, Brachytherapy in lung cancer. *J Surg Oncol*, 1998; 67: 60-70.
3. *Nickers P, Kunkler I & Scalliet P*, Modern brachytherapy: current state and future prospects. *Eur J Cancer*, 1997; 33: 1747-1751.
4. *Kramer MR, Berkman N & Weshler Z*, Brachytherapy: endobronchial irradiation for primary and secondray bronchial tumors. *Harefuah*, 1992; 122: 760-763.

...אמא שלי אומרת שכשהיא גומרת לסרוג סוודר, אף אחד לא צריך לדעת כמה פעמים פרמה וסרגה אותו, אבל במה שנפל מהספר שלי, אפשר היה לפרנס עוד רומן או שניים. כתבתי אותו שנה, ומחקתי אותו שלוש שנים.