

171 Reiradiace lokoregionálních recidiv bronchogenního karcinomu.Cwiertka K.¹, Kolek V.², Zatloukal J.², Čecháček M.², Václavík A.², Přidal I.³

1) Onkologická klinika LF UP Olomouc a FN Olomouc

2) Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí LF UP Olomouc a FN Olomouc

3) Oddělení lékařské fyziky a radiační ochrany FN Olomouc

Úvod

K lokoregionálním recidivám po předchozí radioterapii dochází u 50-65% nemocných. U 25-30% nemocných jsou tyto recidivy jediným projevem nemoci a jsou spojeny se závažnou symptomatologií, která zhoršuje kvalitu života nemocných [Perez 1987]. Je relativně málo publikací zabývajících se proveditelností a vedlejšími nežádoucími účinky reiradiace.

Soubor pacientů

Endobronchiální brachyterapii jsme indikovali u 33 nemocných, kteří měli recidivu po iniciální léčbě, jejíž součástí byla zevní radioterapie a 15 pacientů bylo léčeno pro intrabronchiální recidivu po předchozí HDR brachyterapii. Brachyterapii jsme prováděli pomocí afterloadingového přístroje Micro Selectron se zdrojem záření ¹⁹²Ir. Median doby do intrabronchiální progresy po předchozím ozáření byl 10,7 týdne. Hodnocení výsledků a komplikací jsou uváděny pro každou skupinu zvlášť a to s ohledem na odlišnou prognózu a riziko komplikací.

Výsledky

Ve skupině 33 nemocných léčených iniciálně zevní radioterapií si před zahájením léčby maligní stenózy si stěžovalo 26 nemocných na dušnost. Čtyři nemocní se nedostavili k plánované kontrole. Symptomatický efekt mohl být hodnocen u 22 pacientů. K vymizení potíží došlo u 3 (13,6%) a k významnému zmírnění intenzity u 15 (68,2%) nemocných. U 4 (18,2%) pacientů nedošlo ke změně intenzity potíží ve srovnání se stavem před léčbou. Dvacet devět pacientů si stěžovalo před zahájením léčby na intenzivní dráždivý kašel. Výsledky jsou přehledně znázorněny v tabulce 1.

Před léčbou		Symptomatický efekt				
	hodnoceno	Vymizení	Zlepšení	RR	Beze změn	zhoršení
Dušnost	22	3 (13,6%)	15 (68,2%)	81,2%	4 (18,2%)	0
Kašel	23	7 (30,4%)	13 (56,5%)	86,9%	3 (13,1%)	0
Hemoptýza	9	5 (55,6%)	3 (33,3%)	88,9%	1 (11,1%)	0
Záněty	4	4 (100%)	0	100%	0	0

Tabulka 1: Ovlivnění maligní stenózy bronchů u nemocných léčených pro recidivu po předchozí zevní radioterapii.

Median do intrabronchiální progresy byl 10,7 týdne (rozpětí 1 – 309+ týdnů). Median přežití byl 24 týdnů od zahájení brachyterapie pro maligní stenózu (rozpětí 1 – 309+ týdnů). 15 nemocných žilo déle než 6 měsíců, 7 déle než rok a 1 déle než 2 roky od zahájení brachyterapie. Celkové přežití od stanovení diagnózy bylo 34 – 336+ týdnů (median 90 týdnů).

Před léčbou		Symptomatický efekt				
	hodnoceno	Vymizení	zlepšení	Celkem	Beze změn	zhoršení
Dušnost	10	3	6	9	1	0
Kašel	11	4	3	7	4	0
Hemoptýza	5	4	0	4	1	0

Tabulka 2:

Ovlivnění symptomů maligní stenózy bronchů u nemocných léčených pro recidivu po předchozí HDR brachyterapii.

Komplikace v souvislosti s prováděnou léčbou se vyskytly u 5 nemocných -pneumonie (2), postradiační pneumonitida (1), edém a zúžení (1), dráždivý kašel (1). U 3 pacientů došlo k fatální terminální hemoptýze – 72 dní od zahájení brachyterapie (samostatná brachyterapie 2x8 Gy pro recidivu v pravém spojném bronchu, zahájena 126 dní od ukončení zevního ozáření do dávky 46 Gy v rámci 1. linie léčby), 163 dní (rekanalizace laserem, chemoterapie cisplatina + etoposid s následným zevním ozářením do dávky 58 Gy, léčba ukončena 92 dní před aplikací 1 frakce brachyterapie 8 Gy, brachyterapii předcházelo ošetření laserem) a 465 dní od zahájení terapie maligní stenózy (685 dní od ukončení primární radioterapie – kombinace zevního ozáření do 46 Gy

BRONCHOGENNÍ KARCINOM

a LDR brachyterapie ^{226}Ra – 15 Gy, při ošetření recidivy byla provedena samostatná brachyterapie – 1 frakce, dávka 10 Gy v 1 cm od osy zářiče).

Z patnácti nemocných, u kterých jsme opakovaně prováděli aplikaci brachyterapie mělo známky dušnosti 10 nemocných, 11 pacientů obtěžoval dráždivý kašel a 5 pacientů mělo opakované hemoptýzy. V tabulce 2 jsou uvedeny výsledky.

Median přežití byl 25,6 týdnů od zahájení brachyterapie pro recidivy maligní stenózy (rozpětí 2,6 – 266,5 týdnů). 7 nemocných žilo déle než 6 měsíců a 2 déle než rok od provedení brachyterapie pro recidivu. Celkové přežití od stanovení diagnózy bylo 38,5 – 296,7 týdne (median 73 týdnů).

Komplikace v souvislosti s prováděnou léčbou se vyskytly u 5 nemocných -přechodná hemoptýza (3x), polykací obtíže (1x) a dráždivý kašel (1x). U 2 pacientů došlo k terminální hemoptýze (114 dní a 232 dní od brachyterapie pro recidivu).

Diskuse

Brachyterapie má své významné místo v léčbě recidiv bronchogenního karcinomu s intrabronchiální složkou, zvláště tehdy, když součástí léčby 1. linie bylo i zevní ozáření. V těchto případech z důvodu tolerance zdravých tkání již většinou nelze aplikovat dostatečnou dávku z teleterapie. V našem souboru jsme léčili 48 nemocných pro intrabronchiální recidivu – median přežití nemocných byl 24 týdnů. Dobrého, i když většinou krátkodobého symptomatického efektu jsme dosáhli i u nemocných s recidivou po předchozí brachyterapii.

Bedwinek et al., v souboru 38 pacientů s recidivami po předchozím zevním ozáření do dávky 50 Gy a více, aplikoval 3 frakce po 6 Gy v 1 cm. Symptomatické úlevy dosáhl u 29 nemocných (76%). Rozdíly v odpovědi byly mezi pacienty s tumorem <5 cm (zlepšení u všech 15) a >5 cm (zlepšení u 2 z 8). Doba do progresu endobronchiální nemoci byla 7,5 měsíce. Bronchoskopický nálezný po 3 měsících od brachyterapie byl u 41% zcela negativní a u 41% výrazně zlepšený. Terminální hemoptýza jako příčina smrti se vyskytla mezi 2 a 56 týdny (median 10 týdnů) u 12 pacientů (32%) [Bedwinek 1992].

Gauwitz et al. léčili 24 pacientů s recidivami po zevním ozáření. Aplikoval 2 frakce po 15 Gy v 6 mm (odpovídá přibližně 9 Gy v 1 cm). U 88% nemocných dosáhli významné symptomatické úlevy a u 83% významné reventilaci atelektatické plic. Paliativní efekt trval 7-40 týdnů (median) 26 týdnů. 1 pacient zemřel na terminální hemoptýzu 3 měsíce po léčbě. Mimo studii provedli brachyterapii i u 5 nemocných, kteří v důsledku nemoci trávili více než polovinu dne v klidu (performance status 2) – všichni zemřeli do jednoho měsíce. Autoři vyslovují pochybnost o vhodnosti indikace brachyterapie u nemocných v horším celkovém stavu [Gauwitz 1992].

Seagren et al. u 20 pacientů s recidivujícím bronchogenním karcinomem aplikovali jednu 10 Gy v 1 cm (^{60}Co), u 4 nemocných předcházela brachyterapii rekanalizace laserem. Symptomatické úlevy bylo dosaženo u 90% nemocných. Popisují 12 recidiv symptomů se střední dobou do progresu 4,3 měsíce (rozpětí 1-9 měsíců). Bronchoskopicky bylo dosaženo 30% endoskopických kompletních remisí a 55% parciálních remisí. Terminální hemoptýza byla příčinou smrti u 5 nemocných (25%). Median přežití byl 9 měsíců [Seagren 1985].

Opakovaná radioterapie pomocí brachyterapie, laserová resekce a fotodynamická terapie jsou použitelné zvláště v případech intrabronchiálního růstu nádoru. Bohužel v případě šíření mimo tracheu či bronchy použití těchto přístupů je velmi omezené [Morris 2002, Metz 2001]. Ošetření laserem vede k rychlému ústupu potíží, výhodná je kombinace laserové resekce s brachyterapií, která nabízí dvoj- až trojnásobné prodloužení paliativního efektu ve srovnání se samotnou laserovou resekci [Schray 1988]. Paliativní efekt je dosahován u 67% nemocných po brachyterapii [Speiser 1990].

Opětovné zevní ozáření je další možností, nicméně obecně je přijímán názor, že je zde velké riziko překročení toleranční dávky zvláště pro plicní parenchym a míchu. Hlavními indikacemi pro opětovné ozáření jsou syndrom horní duté žíly, dušnost, opakované hemoptýzy, kašel a bolest. Ke zmírnění symptomů dochází ve 48-75% případů. Nejlepší symptomatický efekt je dosahován v případě syndromu horní duté žíly a hemoptýzy, horší výsledky (cca ve 45%) jsou dosahovány v případě zmírnění dušnosti či kašle. Hypofrakcionované režimy např. 2x8 Gy nabízí výsledky srovnatelné s ozařováním do vyšší dávky. Median přežití nemocných po opětovné radioterapii pro recidivu se pohybuje mezi 3-5,6 měsíci [Green 1982, Jackson 1987, Montebello 1993, Gressen 2000, Okamoto 2002, Kramer 2004]. Srovnání jednotlivých frakcionačních schémat z pohledu paliativního efektu je téměř nemožné. Důvodem je značná subjektivita hodnocení a paliativně symptomatický efekt je ovlivňován i souběžnou medikamentózní terapií, o které se z publikovaných studií prakticky nedovídáme. Velmi důležitým faktorem je délka trvání paliativní odpovědi. Za optimální lze považovat zmírnění příznaků a zlepšení kvality života, které trvá až do smrti nemocného [Bleehen 1991]. Výsledek léčby je mimo jiné ovlivněn i dobou, která uplynula od iniciální terapie.

Závažnou komplikací zvláště u nemocných s hemoptýzou je masivní terminální hemoptoe. Ve většině studií je zdůrazňována skutečnost, že základní příčinou terminálního krvácení je lokální progresse nádoru a nikoliv poškození záření. V případě kombinované laserové resekce a radioterapie je závažnou komplikací vznik bronchoesofageální píštěle. Za základní rizikový faktor je považována doba, která uplyne mezi opakovanou radioterapií a laserovou resekci [Khanavkar 1991]. Klinicky významná postradiační pneumonitida se vyskytuje v různých studiích v rozpětí mezi 0-60%. Např. Okamoto (2002) popisuje výskyt pneumonitidy 2. – 3. stupně u 19 nemocných ze 34 ozářených. Ve studii nepozoruje žádný vztah mezi velikostí pole a výskytem pneumonitidy. Montebello (1993) uvádí jeden případ s klinicky významnou pneumonitidou u nemocného, který byl znovu ozářen dávkou 51 Gy v 17 frakcích. Gressen (2000) uvádí jednu fatální pneumonitidu v souboru 23 nemocných, kteří podstoupili opakovanou radiaci do dávky vyšší než 30 Gy kombinovanou navíc s konkomitantní a následnou chemoterapií. Podobně Kramer uvádí ojedinělý výskyt této komplikace po ozáření 2x8 Gy.

BRONCHOGENNÍ KARCINOM**Závěr**

Opětovné ozáření intrabronchiálních recidiv významným způsobem ovlivňuje kvalitu života nemocných s bronchogenním karcinomem. U většiny pacientů je dosaženo významné symptoamtické úlevy. Tuto léčbu lze provést s přijatelnými riziky komplikací.

Literatura

1. Bedwinek J., Petty A., Bruton C., et al.: The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic endobronchial recurrence of previously irradiated bronchogenic carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 22 : 23-30, 1992.
2. Bleehen, N.M., Girling, D.J., Fayers, P.M., et al.: Inoperable nonsmall-cell lung cancer (NSCLC): A Medical Research Council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. *Br J Cancer* 1991, 63, s. 265-270.
3. Gauwitz M., Ellerbroek N., Komaki R., et al. : High dose endobronchial irradiation in recurrent bronchogenic carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23:397-400, 1992.
4. Green, N., Melbye, R.W.: Lung cancer: Retreatment of local recurrence after definitive irradiation. *Cancer* 1982, 49, 865-868.
5. Gressen, E.L., Werner-Wasik, M., Cohn, J., et al.: Thoracic reirradiation for symptomatic relief after prior radiotherapeutic management for lung cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2000, 23, s. 160-163.
6. Jackson, M.A., Ball, D.L.: Palliative retreatment of locally recurrent lung cancer after radical radiotherapy. *Med. J. Aust.* 1987, 147, s. 391-394.
7. Khanavkar, B., Stern, P., Alberti, W., et al.: Complications associated with brachytherapy alone or with laser in lung cancer. *Chest* 1991, 99, s. 1062-1065.
8. Kramer, G.W.P.M., Gans, S., Ullmann, E., van Meerbeeck, J.P., Legrand, C.C., Leer, J-W. H. : Hypofractionated external beam radiotherapy as retreatment for symptomatic non-small-cell lung carcinoma: an effective treatment? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, 58, s. 1388-1393.
9. Metz, J.M., Friedberg, J.S.: Endobronchial photodynamic therapy for the treatment of lung cancer. *Chest Surg. Clin. North. Am.* 2001, 11, s. 829-839.
10. Montebello, J.F., Aron, B.S., Manatunga A.K., et al.: The reirradiation of recurrent bronchogenic carcinoma with external beam irradiation. *Am. J. Clin. Oncol.* 1993,16, s. 482-488.
11. Morris, C.D., Budd, J.M., Godette, K.D., et al.: Palliative management of malignant airway obstruction. *Ann. Thorac. Surg.* 2002, 74, s. 1928-1932.
12. Okamoto, Y., Murakami, M., Yoden, E., et al.: Reirradiation for locally recurrent lung cancer previously treated with radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002, 52, s. 390-396.
13. Perez, C.A., Pajak, T.F., Rubin, P., et al.: Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy: Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987, 59, s. 1874-1881.
14. Seagren S.L., Harrel J.H., Horn R.A.: High dose rate intraluminal irradiation in recurrent endobronchial carcinoma. *Chest* 88:810 – 814, 1985.
15. Schray M.F., Mc Dougall J.C., Martinez A., et al.: Management of malignant airway compromise with laser and low dose rate brachytherapy. The Mayo Clinic experience. *Chest* 93:264 – 269, 1988.
16. Speiser B., Spratling L.: Intermediate dose rate remote afterloading brachytherapy for intraluminal control of bronchogenic carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18: 1443-1448, 1990.