

PALIATIVNÍ RADIOTERAPIE PLICNÍCH NÁDORŮ

PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED LUNG CANCER

ČOUPEK P., ČOUPKOVÁ H.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Souhrn: U většiny nemocných s inoperabilním bronchogenním karcinomem je nejčastěji používanou metodou léčby paliativní radioterapie. Tuto lze využít při léčbě pokročilého primárního nádoru, syndromu horní duté žíly, Pancoastova syndromu, obstrukci bronchu s následnou atelektázou. Paliativní radioterapii uplatňujeme i při léčbě metastatického postižení skeletu, metastáz mozkových event. i jiných lokalizací. Hlavním cílem paliativní radioterapie je odstranění potíží nemocného a zlepšení kvality jeho života. V paliativní léčbě zářením lze použít 2 základní frakcionační postupy – zkrácenou formu, kdy aplikujeme vysokou dávku v krátkém čase (např. 5x4 Gy, 5x5 Gy, jednorázové ozáření dávkou 8-10 Gy) nebo režimy protražované trvající 4-5 týdnů (jednotlivá ložisková dávka 2,0 Gy – 3,0 Gy). Obě frakcionační schemata mají srovnatelné paliativní účinky.

Klíčová slova: paliativní radioterapie, bronchogenní karcinom, frakcionace

Summary: Inoperable advanced stage lung cancer is usually treated by radiation therapy. For these cases palliation of symptoms becomes the main purpose of treatment. Palliative radiotherapy is indicated not only for the treatment of advanced primary tumours, but also for patients with superior vena cava syndrome, with Pancoast syndrome and with obstruction of the bronchus followed by atelectasis. Effective palliation by radiotherapy can be frequently obtained also in patients with bone metastases, brain metastases or metastases in other sites. We can use two basic fractionation schedules in palliative radiotherapy: palliative accelerated irradiation (e.g. 5x4 Gy/d, 5x5 Gy/d, 1x8-10Gy/d) or conventionally fractionated radiotherapy (2-3 Gy/d with a total dose of 40-60 Gy). Both fractionation schedules provide a comparable palliative effect.

Key words: palliative radiotherapy, lung cancer, fractionation

Paliativní radioterapie u plicních nádorů je využívána velmi často, neboť se jedná až v 70 % o lokoregionálně pokročilé nádory nebo jejich metastatický rozsev. Při paliativní radioterapii je hlavním cílem odstranění obtíží nemocného, zlepšení jeho kvality života, méně často v některých případech prodloužení přežití. Při aplikaci 3/4 letální nádorové dávky dojde ke zmenšení nádoru a tím ke zmírnění obtíží nemocného.

Dávky záření mohou být aplikovány v protražované sérii nebo ve zkráceném frakcionačním režimu. **Protražovanou formu ozařování** volíme u pacientů v dobrém celkovém stavu, kde předpokládáme delší přežívání nemocného, při solitární metastáze, u lokálně pokročilých nádorů, při nutnosti aplikovat vyšší dávky záření (50 Gy a vyšší) apod. Při paliativním ozařování můžeme léčbu ihned přerušit, když bylo dosaženo paliativního efektu. Radikální a paliativní radioterapie se od sebe nemusí lišit dávkou, ale především terapeutickým cílem, který chceme dosáhnout. **Zrychlenou frakcionací** indikujeme u pacientů v celkově špatném stavu, při výrazných bolestech, při rychlé progresi nádoru, při předpokládaném přežití kratším než 3 měsíce. Můžeme volit i jednorázové ozáření (v dávce 8 – 10 Gy), ozáření ve 2 frakcích (např. 2x 7,5 Gy), 5 x 4,0 Gy v jednom týdnu nebo 10 x 3,0 Gy za 2 týdny. Tyto zkrácené frakcionační režimy lze aplikovat u rozsáhlých primárních plicních nádorů, u kostních metastáz, metastáz v CNS apod. (tab.č. 1) [6, 7, 8]

K paliativní léčbě používáme převážně **zevní radioterapii**, ovšem u částečných obstrukcí bronchu lze s výhodou využít i **brachyradioterapii**. Brachyradioterapie se uplatní samostatně nebo častěji v kombinaci se zevním ozářením.

Nejčastější **indikace paliativní radioterapie** u plicních nádorů:

a) rozsáhlé primární nádory plicní s metastatickým postižením mediastina, event. dalších lymfatických oblastí

- b) syndrom útlaku horní duté žíly
- c) Panscoastův syndrom
- d) hemoptýza, dušnost, kašel
- e) obstrukce bronchu nádorem s následnou atelektázou
- f) metastatické postižení skeletu
- g) metastatické postižení CNS
- h) mesoteliom pleury
- ch) jiné indikace

1. Rozsáhlé primární plicní nádory

Pokud je hlavním cílem léčby maximální oddálení potíží nemocného, hemoptýzy, bolesti, obstrukce bronchu apod. volíme u pacientů v celkově velmi dobrém stavu s nadějí na delší přežití klasickou frakcionací 2,0 Gy/den 5x/týden do celkové ložiskové dávky 50-60 Gy. Do ozařovaného objemu zaujímáme primární tumor s 2 cm lemem zdravé plicní tkáně, hilové a mediastinální uzliny, v případě malobuněčného karcinomu i mediální části obou nadklíčků. [1,18]. Při hrozící bronchiální obstrukci využíváme kombinaci s brachyradioterapií (např. dávka 2 x 7,5 Gy). Někteří autoři (Nestle a kol.) [8,18] využívají i v paliativní radioterapii bronchogenního karcinomu akce-

Tab. č. 1. Schematické znázornění některých frakcionačních režimů

Jednotlivá dávka	Počet frakcí	Celková ložisková dávka/čas
2,0 Gy	20	40 Gy/4 týdny
3,0 Gy	10	30 Gy/3 týdny
zkrácené frakcionační režimy		
4,0 Gy	5	20 Gy/1 týden
5,0 Gy	5	25 Gy/1 týden
8-10 Gy	1	jednorázové ozáření

lerovanou hyperfrakcionací (např. 2 x 2 Gy/den) do celkové dávky 32 Gy/10 dnů. Nestle uvádí, že lokální kontrola, medián přežití a ústup symptomů byl srovnatelný s kontrolní skupinou léčenou klasickou frakcionací (2,0 Gy do 60 Gy). Rovněž i vedlejší účinky léčby byly mírné a v obou skupinách srovnatelné. Výhodou pro pacienta byla podstatně kratší ozařovací série. U pacientů s nižší celkovou zdatností (performance status), s předpokládanou kratší délkou života, volíme zkrácený frakcionační režim 10 x 3,0 Gy, 5 x 4,0 Gy, 5 x 5,0 Gy, event. jednorázové ozáření 8 – 10 Gy).

2. Syndrom útlaku horní duté žíly se většinou manifestuje jako akutně se vyvíjející stav, který neprodleně vyžaduje zahájení radioterapie. Pacienti se syndromem horní duté žíly mají velmi špatnou prognosu, dvoutleté přežití se uvádí mezi 10 až 12 % [16,17]. Z toho důvodu, pokud nejsou vzdálené metastázy, je indikována agresivní terapie - tedy radioterapie s vyšší celkovou ložiskovou dávkou, která může být aplikována samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií. Radioterapie by měla být indikována co nejdříve, někdy i bez stanovení definitivní histologické diagnózy. Někteří autoři (Armstrong, Rubin) [7,16,17] doporučují zahájit ozáření vyššími jednotlivými frakcemi (4,0 Gy) po dobu 2 – 3 dnů a dále pokračovat klasickou frakcionací 2,0 Gy/den do ukončení celé ozařovací série. U lokalizovaného bronchogenního karcinomu se syndromem horní duté žíly je doporučena celková ložisková dávka 60Gy/6 týdnů. Rubin a spol.[18] uvádějí úplné vymizení symptomů u 25 % nemocných, výrazný ústup u 60 % pacientů a pouze u 15 % minimální nebo žádný účinek radioterapie. Výrazně lepší výsledky jsou u pacientů, u kterých byla zahájena léčba vyšší jednotlivou dávkou po dobu 3 dnů dále pokračováno klasickou frakcionací.

3. Nádory v apikálních částech plic se mohou šířit přes pohrudnici do horních žebor, do pažní pleteně a do horního a dolního krčního sympatiku, což může vyvolat kruté bolesti charakteristické spolu s Hornerovým syndromem pro **Pancoastův syndrom**. Paliativní radioterapie těchto tumorů je indikována velmi často, ovšem pro dosažení analgetického efektu je nutné aplikovat vysoké dávky záření. Běžně jsou mnohými autory uváděné dávky v rozmezí 50-65 Gy (Hilaris, Nori, Ahmad). [18,19,20,21] Je vhodné zvolit i dostatečně velký ozařovaný objem, který zaujímá stejnostranné nadklíčkové uzliny, horní a střední mediastinum, postižený horní plicní lalok a hilové uzliny.

4. Paliativní radioterapie kostních metastáz

Efekt ionizujícího záření v případě metastatického poškození skeletu je dán především potlačením a zničením vlastních nádorových buněk, ale současně i potlačením populace osteoklastů, které jsou zodpovědné za zvýšenou resorpci kostní tkáně. Radioterapie však nezničí osteoblasty a osteocyty zodpovědné za budování kostní hmoty, takže podporuje hojení patologických fraktur. Stejně se vysvětluje hojení osteolytických metastáz a remineralizace kosti po skončené radioterapii. Vlivem ozáření dojde ke sklerotizaci a zpevnění kosti. Hlavním cílem paliativní radioterapie kostních metastáz je:

1. potlačení bolesti, která je způsobena metastázou, a dosažení co nejdelšího analgetického účinku
2. prevence vzniku patologické fraktury v místě metastazujícího tumoru
3. usnadnění srůstu patologické fraktury
4. zlepšení kvality života nemocného, zlepšení pohyblivosti pacienta
5. všech těchto cílů musí být dosaženo při minimální radiační toxicitě

Pro dosažení analgetického účinku je nutné zvolit optimální dávku a optimální frakcionační schéma. Obecně lze říci, že u pacientů v celkově dobrém stavu, s malým počtem kostních metastáz aplikujeme vyšší celkovou ložiskovou dávku (40-45

Gy) ve více frakcích (20-24 frakcí). Naopak u pacientů v celkově špatném stavu, s horší prognosou a mnohočetnými metastázemi volíme raději celkovou ložiskovou dávku nižší aplikovanou v kratším čase. Nejčastěji aplikujeme jednotlivou ložiskovou dávku 2,0-3,0 Gy do celkové ložiskové dávky 30 až 40 Gy. U pacientů s velmi dobrou prognosou celkového přežití je možné aplikovat i celkovou dávku vyšší.

Přehled klinických zkušeností

Na oddělení radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu bylo v letech 1993-1997 léčeno 28 pacientů se syndromem horní duté žíly primárně pouze radioterapií. Rozdělení podle věku a pohlaví ukazuje tabulka č. 2.

Průměrný věk pacientů byl 59 ± 9 roků.

Tabulka č. 3 ukazuje rozdělení pacientů dle diagnózy.

U 21 pacientů (75 %) se jednalo o nemalobuněčný bronchogenní karcinom, u 7 nemocných (25 %) o malobuněčný bronchogenní karcinom. Pacienti obdrželi celkovou ložiskovou dávku 48-58 Gy za 5-6 týdnů. Ozařované pole zaujímal oblast mediastina a hilů, přilehlou část plicního parenchymu a většinou i mediální části obou nadklíčků.

Výsledky

Úplná regrese symptomů, tzn. vymizení dušnosti, otoku obličeje a rozšíření žil na krku a hrudníku, byla pozorována u 7 pacientů (25 %). Výrazné zmírnění symptomů jsme zaznamenali u dalších 16 pacientů (64 %). Pouze u 3 pacientů tj. u 11 % nebylo dosaženo žádné odpovědi (tab. č. 4).

Analgetický efekt radioterapie jsme sledovali na souboru 34 pacientů s bronchogenním karcinomem léčených pro diseminaci do skeletu. V sestavě bylo 28 mužů a 6 žen. Lokalizaci

Tab. č. 2. Rozdělení pacientů podle věku a pohlaví Syndrom HDŽ

Věk	41-50	51-60	61-70	71-80	celkem
muži	5	7	6	3	21
ženy	-	3	3	1	7
celkem	5	10	9	4	28

Tab. č. 3. Rozdělení pacientů podle diagnózy Syndrom HDŽ

Diagnóza	Počet pacientů	Procento
NSCLC	21	75
SCLC	7	25
celkem	28	100

Tab. č. 4. Účinek paliativní radioterapie Syndrom HDŽ

Regrese symptomů	Počet pacientů	Procento
úplná	7	25
částečná	18	64
žádná	3	11
celkem	28	100

Tab. č. 5. Lokalizace metastáz do skeletu

Lokalita	Počet ložisek	Procento
Páteř hrudní	15	30
Páteř bederní	13	26
Lopata kosti kyčelní	9	22
Kyčelní kloub	6	12
Jiné	7	10
Celkem	50	100

Tab. č. 6. Frakcionace při léčbě kostních metastáz

	Jednotlivá ložisková dávka	Počet frakcí	Počet ložisek	Procento	
Protrahovaná série RT	2,0	20	16	} 26	52 %
	2,5	15	10		
Zrychlená série RT	3,0	10	10	} 24	48 %
	4,0	5	8		
	5,0	5	6		

Tab. č. 7. Výsledný analgetický účinek

Analgetický efekt	Protrahovaná série	Zrychlená série	Celkem	%
Výborný	15	12	27	54
Dobrý	10	11	21	42
Žádný	1	1	2	4

metastáz do skeletu znázorňuje tab. č. 5. Nejčastěji byly metastázy lokalizovány v hrudní a bederní páteři (56 %), dále v lopatě kosti kyčelní a kyčelním kloubu (34 %). Méně časté bylo postižení žebér, stehenní kosti, holenní kosti, ramenního kloubu a humeru. Používali jsme různá frakcionační schémata. (tab. č. 6).

Polovina pacientů celkem s 26 projevy metastatického postižení byla ozářena za použití protrahované série radioterapie v 15-20 frakcích. Druhá polovina nemocných celkem s 24 manifestacemi kostních metastáz byla indikována ke zrychlené sérii radioterapie. Jednotlivá ložisková dávka byla buď 3,0 Gy v 10 frakcích, nebo 4 Gy v 5 frakcích, nebo 5 Gy v 5 frakcích.

Výsledky

U všech pacientů jsme sledovali výsledný analgetický efekt (tab. č. 7.). Pokud hodnotíme celý soubor pacientů dohro-

mady, pak výborný analgetický efekt tj. úplné vymizení bolesti-byl dosažen u 54 %, ozařovaných ložisek, dobrý analgetický efekt-tj. podstatný ústup bolesti u 42 % z celkového počtu ložisek. Žádný analgetický efekt-tj. přetrvávání bolesti stejné intenzity-j sme zaznamenali pouze ve 2 případech, které tvoří 4 % z celkového počtu ložisek. Ve skupině pacientů léčených protrahovanou sérii radioterapie bylo dosaženo většího procenta úplného vymizení bolesti. Nástup analgetického účinku se lišil podle typu frakcionace. Úleva od bolesti nastává dříve při aplikaci vyšších jednotlivých frakcí záření; v 32 % případů již během 2 dní, u 64 % ložisek do 5 dnů od zahájení radioterapie. U protrahované série ozařování je nástup analgetického účinku pomalejší, největší počet ozařovaných ložisek (52 %) reaguje zmírněním bolesti v období mezi 10.-14. dnem po začátku radioterapie. Snášenlivost radioterapie kostních metastáz byla velmi dobrá. Vyjíměčně jsme pozorovali nauzeu a zvracení při aplikaci vyšších frakcí v oblasti Th a L páteře. Místní kožní radiační změny jsme nezaznamenali ani při použití vyšších frakcí.

Závěr

U nemocných s inoperabilním karcinomem plic, příliš pokročilým pro kurativní léčbu. lze dosáhnout paliativního účinku a ústupu symptomů až u 85 % ozářených pacientů. Paliativní radioterapie je významná v léčbě syndromu HDŽ, v léčbě hemoptýzy, kašle, dušnosti a bolesti v oblasti hrudníku nebo bolestí způsobených diseminací karcinomu plic do kostí či jiných lokalizací. Zkrácené frakcionační režimy používáme u pacientů v celkově horším stavu (performance status), u kterých nepředpokládáme dlouhodobé přežití.

Naopak u pacientů v dobrém stavu volíme i v paliativní radioterapii protrahovanou sérii a vyšší celkovou ložiskovou dávku. Paliativní radioterapie významně zlepšuje kvalitu života nemocných s pokročilým nádorovým onemocněním plic.

Literatura

- Mornex F., Houtte P.V., Scalliet P., Laubeyre P.: Radiotherapy for non-small-cell bronchial cancers: Definitions of volumes, patient selection. Recommendations of the International Association for the Study of Lung Cancer. *Cancer Radiotherapy*, 2(5), 1998, 579-89
- Petruželka L., Zemanová M., Zatloukal P.: Paliativní radioterapie u nemocných s pokročilým nemalobuněčným bronchogenním karcinomem. *Sborník lékařský*, Vol.97, 4, 1996, 487-492
- Booth M., Summers J., Williams M.V.: Audit reduces the reduce tance to use single fractions for painful bone metastases. *Clin. Oncol.*, 5, 1993, 15-18
- Cole D. J.: A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clinical Oncology*, 1, 1989, 59-62
- Okawa T., Kita M., Goto M., Nishijima H., Mijaji N.: Randomized prospective clinical study of small, large and twice-a-day fraction radiotherapy for painful bone metastases *Radiotherapy and Oncology*. 13, 1988, 99-104
- Awan A.M., Weichselbaum R.R.: Palliative Radiotherapy-Hematology *Oncology Clinics of North America*, Vol. 4, No 6,1990, 1169-1181
- Rubin P., Green J., Holzwasser G.: Superior vena cava syndrome: Slow low dose Versus rapid high dose schedules. *Radiology* 81, 1963, 388-401
- Nestle U., Nieder C., Walter K., et al.: Palliative accelerated irradiation for advanced non-small cell lung bronchial carcinoma: results of a pilot study. *Pneumologie*, 53 (8), 1999: 385-392
- Little F.A., Gregor A.: The management of non-small-cell lung cancer: a case history. *Ann. Oncol.* 10 (7), 1999, 847-852
- Speiser B.L.: Brachyradiotherapy in the treatment of thoracic tumors. *Lung and esophageal. Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 13 (3), 1999, 609-634
- Donato V., Zurlo A., Bonfili P. et al: Hypofractionated radiation therapy

- for inoperable advanced stage non-small cell lung cancer. *Tumori* 85 (3), 1999, 174-6
- Nguyen L. N., Komaki R., Allen P., Schea R. A., Milas T.: Effectiveness of accelerated radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) and borderline prognostic factors without distant metastases: a retrospective review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*: 15, 44 (5),1999, 1053-56
- Appold S., Baumann M., Neidt F., Hermann T.: Results of irradiation of inoperable stage III non-small cell lung cancer with 25 Gy in five fractions-Strahlenther. *Oncol.* 175 (6), 1999, 267-70
- Schiller J.H.: Future directions in non-small lung cancer. *Semin. Oncol.*, 26 (2 Suppl 7), 1999, 120-124
- Langendijk J. A., Tjwa M. K., de Jong J. M., ten Velde G. P., Wouters E. F.: Massive Haemoptysis after radiotherapy in inoperable non-small cell lung carcinoma *Radiother. Oncol.*, 49 (2), 1999, 175-83
- Armstrong B., Perez C., Simpson J. et al: Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome syndrome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13: 1987, 531-539
- Rubin P., Ciccio S.: High daily dose for rapid decompression. *Modern Radiotherapy: Carcinoma of the Bronchus*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1971
- Perez C.A., Brady L.W.: Principles and practice of Radiation Oncology, Third edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, 1181-1220
- Hilaris B., Nori, D.: The role of external radiation and brachytherapy in unresectable non-small cell lung cancer. *Surg. Clin. North. Am.* 67, 1987, 1061-1071
- Komaki R., Roh J., Cos J.: Superior sulcus tumors: Results of irradiation of 36 patients. *Cancer* 48, 1981, 67-72
- Ahmad K., Fayos J., Kirsh M.M.: Apical lung carcinoma. *Cancer* 54: 1984, 913-917