

Role paliativní radioterapie při krvácení lokálně pokročilých nádorů gastrointestinálního traktu

The Role of Palliative Radiotherapy in Bleeding from Locally Advanced Gastrointestinal Tumors

Navrátilová P.¹, Hynková L.², Šlampa P.²

¹ Mobilní hospic Ondrášek, o.p.s., Ostrava

² Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Lokálně pokročilé nádory gastrointestinálního traktu (GIT) se vyznačují příznaky, jako jsou bolesti, obstrukční potíže s poruchou pasáže a krvácení. Poslední z uvedených příznaků nejenže negativně ovlivňuje kvalitu života pacienta, ale je navíc potenciálně letální. Paliativní radioterapie se uplatňuje již řadu let v hemostyptické indikaci při krvácení lokálně pokročilých, event. rekurentních inoperabilních nádorů GIT. **Cíl:** Přehledový článek shrnuje doposud publikované informace o mechanismu účinku, účinnosti a toxicitě paliativní radioterapie v hemostyptické indikaci v jednotlivých etážích trávicího traktu. Přestože je většina studií retrospektivních, všechny ukazují na možnost rychlé, účinné a technicky bezpečné kontroly krvácení s minimálním rizikem toxicity a se zlepšením kvality života. Jako vhodná paliativní frakcionační schémata se jeví hypofrakcionace a akcelerované režimy. Podstatou je vyšší jednotlivá dávka záření, která umožňuje rychlý nástup hemostyptického účinku. Současně nižší celkový počet frací představuje krátkou zátěž pacienta onkologickou léčbou. Kromě zevní radioterapie zde nachází své místo také paliativní brachyterapie s vysokým dávkovým přírůstkem (high dose rate – HDR). Uplatňuje se v paliaci krvácení u lokálně pokročilého inoperabilního karcinomu anu nebo rekta. Jedná se o jednoduchou jednorázovou paliativní proceduru, která představuje velice efektivní lokální léčbu. **Závěr:** Radioterapie představuje důležitou léčebnou metodu v paliativní indikaci u pacientů s krvácením z lokálně pokročilých inoperabilních karcinomů GIT. V současnosti je nutné provedení dalších prospektivních studií s užitím moderních radioterapeutických technik, které by podaly jednotnější a jasnější závěry vážící přínosy a rizika paliativní hemostyptické radioterapie.

Klíčová slova

lokálně pokročilé nádory gastrointestinálního traktu – krvácení – paliativní radioterapie

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Pavla Navrátilová
Mobilní hospic Ondrášek, o.p.s.
Gurtějova 11
700 30 Ostrava
e-mail: pavla.navratil@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 8. 5. 2017

Přijato/Accepted: 23. 7. 2017

doi: 10.14735/amko2017433

Summary

Background: Patients with locally advanced gastrointestinal tumors present with typical symptoms including pain, obstructive problems with passage disorders and bleeding. The last of them negatively affects their quality of life and is potentially lethal. Palliative radiotherapy is used in hemostatic indication to control bleeding from locally advanced or recurrent inoperable gastrointestinal tumors for many years. **Purpose:** This review summarizes information and available literature about mechanisms, efficiency and toxicity of palliative radiotherapy used in hemostatic indication, separately for each part of the digestive system. Although most of the published studies are retrospective, all of them show fast, effective and technically safe control of bleeding with minimal risk of toxicity and show an improvement of quality of life. Hypofractionated radiotherapy, with a smaller number of high doses, seems to be the appropriate palliative fractionation schedule. The higher daily dose is associated with faster initiation of hemostatic effect, while few radiotherapy treatment sessions are comfortable for patients; both of them meet the basic principles of state-of-the-art palliative care. In addition to external beam radiotherapy, high dose rate brachytherapy represents another possibility in this indication, especially for locally advanced inoperable anal and rectal cancer. Brachytherapy is simple, practical and most importantly a one-time procedure with high local effect without significant toxicity. **Conclusion:** Radiotherapy is an important treatment possibility for palliative care of bleeding from locally advanced inoperable gastrointestinal cancers. Future prospective studies employing modern radiotherapeutic techniques and procedures are needed to provide consistent and clear evidence in order to weigh risks against benefits of palliative hemostatic radiotherapy in current daily clinical practice.

Key words

locally advanced gastrointestinal tumors – bleeding – palliative radiotherapy

Úvod

Lokálně pokročilé nádory gastrointestinálního traktu (gastrointestinal tract – GIT) se typicky vyznačují příznaky, jako jsou bolesti, obstrukční potíže s poruchou pasáže a krvácení. Poslední z uvedených příznaků nejenže velmi negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů, ale je navíc potenciálně letální. U inoperabilních nádorů nebo při celkově špatném stavu pacienta, který neumožňuje operační řešení, je pak paliativní radiotherapie vhodnou modalitou ke zmírnění obtěžujících příznaků, event. ke zpomalení lokální progresy nádoru. A to buď jako samostatná modalita nebo jako doplnění probíhající systémové léčby [1].

Mechanismus radioterapií indukované hemostázy není zcela přesně objasněn. Předpokládá se agregace trombocytů a porušení endoteliálních buněk cévní stěny. V preklinických studiích na zvířatech radiotherapie indukuje do 3 min agregaci trombocytů a aktivuje tkáňový faktor (iniciátor krevního srážení, který je exprimován periferními mononukleáry) objevující se v odstupu 1 dne od radiotherapie. Prokoagulační aktivita trvá až 7 dní. Tento mechanismus podporuje u pacientů sledovanou časnou hemostatickou odpověď na paliativní radiotherapii [2].

Přestože je paliativní radiotherapie využívána v hemostyptické indikaci krvácejících pokročilých nádorů GIT již bezmála půl století, je její účinnost i toxicita

velice špatně zdokumentována. Většina publikovaných studií má retrospektivní charakter. Z toho také vyplývá nesystematicnost, obrovská různorodost a nekompletnost dat, nejednotný follow-up, často chybí pacienti hodnocená kvalita života [3]. Navíc, což je zajímavé, téma pánevní paliativní radiotherapie při krvácení u lokálně pokročilého nádoru rekta bylo publikováno v 80. a 90. letech 20. století, pak nastala téměř 20letá pauza, než se klinici začali opět této problematice věnovat [1].

Krvácení u lokálně pokročilého karcinomu rekta

Jednou z průlomových prací je systematický přehled Camerona et al [1], jehož cílem bylo zhodnotit dosavadní studie popisující efekt pánevní paliativní radiotherapie u neléčitelného symptomatického primárního či rekurentního nádoru rekta. Potvrdil efektivitu této léčebné modality ve zmírnění pánevních příznaků, vč. krvácení. Podíl z celkové odpovědi (overall response – OR) činil až 81 %, ve třech studiích až 100 %. Vzhledem k velké variabilitě v aplikovaných dávkách, ozařovacích schématech, užitých metodách a cílových objemech, a to i v rámci jednotlivých studií, nebyl zdokumentován optimální radiotherapeutický režim ani podán dostatečný průkaz nástupu, trvání a stupně úlevy od krvácení. Toxicita byla referována jako mírná a akceptovatelná. Je otázkou,

zda byla klinicky podhodnocena, ale pravdou zůstává obtížná interpretace a odlišení toxicity onkologické léčby od následků progresy samotného nádoru. Většina studií byla retrospektivních, s neuceleným sledováním pacientů. Dalším negativem je zastaralost studií (80. a 90. léta minulého století), které v dnešní době rychlého rozvoje moderních zobrazovacích metod, plánování a radiotherapeutických technik doručení dávky do cílového objemu, s výraznou redukcí akutní toxicity, rozvojem účinné systémové terapie a komedikace nemohou dát pevné závěry efektu paliativní pánevní radiotherapie a také validita publikovaných výsledků je s velkým otazníkem.

Potřeba prospektivních studií s moderními plánovacími systémy a radiotherapeutickými technikami, které by objasnily účinnost, toxicitu paliativní radiotherapie a kvalitu života léčených pacientů, zjistily by standardní paliativní dávkové režimy a daly systematické relevantní závěry, na jejichž evidenci bychom mohli zakládat naše léčebné rozhodování, vedla výše jmenovaného autora k provedení multicentrické prospektivní studie, publikované v roce 2016 [4]. Ve studii byla hodnocena závažnost pánevních příznaků 12 týdnů po radiotherapii, kvalita života a postradiační toxicita. Ozáření v dávce 10–13 × 3,0 Gy vedlo k úlevě od krvácení až ve 100 % případů, a to při současné nízké toxicitě

a dobré kvalitě života. Nevýhodou této studie byl malý vzorek pacientů a vysoká úmrtnost ještě před hodnoceným 12. týdnem.

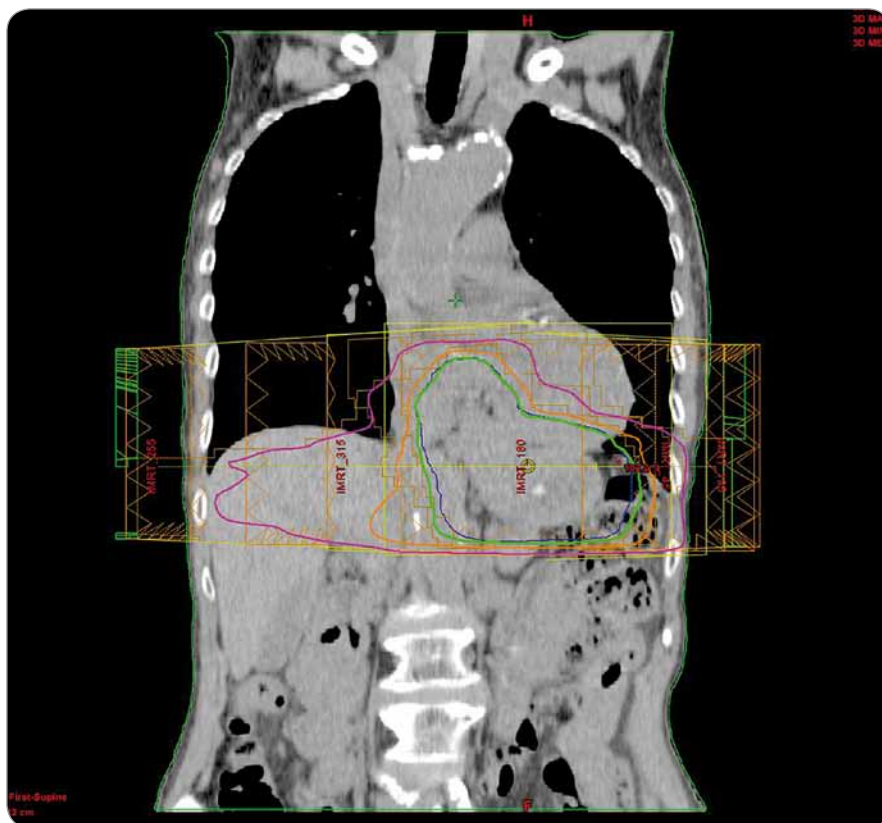
Krvácení u lokálně pokročilého karcinomu žaludku

Téma hemostyptické radioterapie u inoperabilních nádorů žaludku (obr. 1) je zpracováno v mnoha retrospektivních studiích, převážně japonských autorů. Všechny tyto studie potvrzují hemostyptický účinek paliativní zevní radioterapie, často ve spojení se signifikantním zvýšením měřené hladiny hemoglobinu a snížením frekvence podání krevních transfuzí. Benefit byl prokázán i přes užití velkého množství odlišných radioterapeutických dávkových schémat (od jednorázového ozáření 8,0 Gy po celkovou dávku 50,0 Gy v 25 frakcích) [3]. Jedna z posledních retrospektivních studií z roku 2015 posuzovala efektivitu paliativní radioterapie na krvácení u pacientů s nerezekabilním pokročilým nádorem žaludku a s omezenou délkou života (life expectancy – LE) [2]. U pacientů byla aplikována léčebná dávka 30,0 Gy technikou dvou protilehlých polí, cílená pouze na primární nádor. Hemostázy bylo dosaženo v 73 % případů, v relativně krátkém čase (typicky do 2 dnů) a medián trvání časového intervalu do vzniku nového krvácení činil 27 dní. Medián hemostatické dávky byl sledován při 6,0 Gy. Toxicita onkologické léčby byla minimální. Ve 36 % byla sledována rekurence krvácení. Většina pacientů (80 %) však umírá při progresi nemoci (progressive disease – PD), nikoli vykrvácením ze žaludku.

Rovněž nejaktuálnější systematický přehled a metaanalýza z roku 2017 poukazuje na výrazný klinický benefit z paliativní radioterapie, s nejvyšší mírou odpovědi na krvácení (až v 74 %), přičemž režimy s nízkou biologicky ekvivalentní dávkou (biological equivalent dose – BED) se zdají být pro paliaci dostatečné [5].

Hypofrakcionace a akcelerace

U pacientů s kratší prognózou (většinou < 3 měsíce), v horším celkovém stavu, se jeví jako ideální frakcionační schéma hypofrakcionace, při které vysoká jednotlivá dávka umožní rychlý nástup účinku



Obr. 1. Distribuce dávky při paliativní radioterapii žaludku technikou IMRT.

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku

a lokální kontrolu (tzn. zástavu krvácení), současně nižší týdenní i celkový počet frakcí je ohleduplný a představuje jen krátkou zátěž pacienta onkologickou léčbou [6–8]. Příkladem může být režim $3 \times 6,0$ Gy, s jednou frakcí týdně u inoperabilního karcinomu žaludku, s hemostyptickou odpovědí až v 75 % případů, se zlepšením kvality života a minimální toxicitou [9]. Eventuálně se může v úvodu ozáření aplikovat vyšší dávka s následnou hypofrakcionací [7].

Vhodné jsou rovněž akceleraované režimy, při kterých je aplikována celková dávka v kratším časovém intervalu, což je umožněno navýšením jednotlivé dávky na frakci. Příkladem je klasické schéma $10 \times 3,0$ Gy nebo $5 \times 4,0$ Gy [7,8]. Za zvažování by jistě stál také režim $5 \times 5,0$ Gy, který se již běžně užívá v neoadjuvantní indikaci u operabilního karcinomu rekta [10].

Vyšší dávky na frakci s sebou nesou riziko pozdní toxicity, která se většinou začíná vyvíjet s odstupem 6 měsíců od ukončení léčby. Proto je důležitý velice pečlivý výběr pacientů, s omezenou životní pro-

gnózou, u kterých efektivní dávka paliativní pánevní radioterapie zajistí adekvátní úlevu od krvácení a zároveň nezpůsobí ještě větší potíže a komplikace [3].

Paliativní HDR brachyterapie

Kromě zevní radioterapie je v paliaci využívána vysokodávková (high dose rate – HDR) brachyterapie, při které je zdroj záření lokalizován v těsné blízkosti nádoru. Je aplikována vysoká dávka záření do cílového objemu, s prudkým poklesem dávky do okolí a tím s maximální redukcí toxicity a šetřením zdravých tkání [11]. I zde se uplatňuje hypofrakcionace. Dle retrospektivních studií s HDR brachyterapií v paliaci krvácení při lokálně pokročilém inoperabilním karcinomu anu nebo rekta (lokalizovaném ve vzdálenosti do 10 cm od análního okraje) došlo k úlevě od krvácení v 63–64 % případů a medián trvání odpovědi byl udáván 3 a 7 měsíců, bez sledované závažné akutní či pozdní toxicity spojené s léčbou [12,13]. Aplikovaná dávka byla 10 Gy v jedné frakci v 1 cm od povrchu aplikátoru. Intraluminální HDR

brachyterapie je jednoduchá jednorázová paliativní procedura, která představuje velice efektivní lokální léčbu.

Diskuze

Výše uvedené skutečnosti poukazují na nutnost dalšího výzkumu, nejlépe v podobě prospektivních studií, se zaměřením na akceleraci a hypofrakcionaci radioterapeutických režimů s cílem minimalizovat čas pacienta strávený léčbou. Zároveň je třeba hledat co nejvhodnější prognostická kritéria tak, aby vybraní pacienti skutečně z paliativní radioterapie profitovali. Výhledově by pak bylo možné pacienty rozdělit do jednotlivých prognostických skupin s doporučeným nevhodnějším radioterapeutickým dávkovacím schématem.

Závěr

Krvácení u pacientů s lokálně pokročilým inoperabilním nádorem GIT a u pacientů

v celkově špatném klinickém stavu, s omezenou životní prognózou a nevhodných k operaci výrazně snižuje kvalitu života a může být i příčinou smrti. Paliativní radioterapie představuje rychlou, účinnou a bezpečnou kontrolu krvácení s minimálním rizikem toxicity. Při omezené délce života nemocného je také důležité včasné zahájení paliativní radioterapie a tím i úleva od obtíží snižujících kvalitu života pacienta v co nejkratším časovém horizontu.

Literatura

1. Cameron MG, Kersten C, Vistad I et al. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable rectal cancer – a systematic review. *Acta Oncol* 2014; 53(2): 164–173. doi: 10.3109/0284186X.2013.837582.
2. Kondoh C, Shitara K, Nomura M et al. Efficacy of palliative radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *BMC Palliat Care* 2015; 14: 37. doi: 10.1186/s12904-015-0034-y.
3. Johnstone C, Lutz ST. *Handbook of Palliative Radiation Therapy*. New York: Demos Medical Publishing 2017.
4. Cameron MG, Kersten C, Vistad I et al. Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic rectal cancer – a pro-

spective multicenter study. *Acta Oncol* 2016; 55(12): 1400–1407. doi: 10.1080/0284186X.2016.1191666.

5. Tey J, Soon YY, Koh WY et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(15): 25797–25805. doi: 10.18632/oncotarget.15554.

6. Feltl D, Cvek J. *Klinická radiobiologie*. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2008: 102.

7. Šlampa P et al. *Radiační onkologie v praxi*, čtvrté aktualizované vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav 2014: 353.

8. Hynková L, Šlampa P et al. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova Univerzita 2016.

9. Kawabata H, Uno K, Yasuda K et al. Experience of low-dose, short-course palliative radiotherapy for bleeding from unresectable gastric cancer. *J Palliat Med* 2017; 20(2): 177–180. doi: 10.1089/jpm.2016.0141.

10. Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Neoadjuvantní léčba karcinomu rekta. *Onkologie* 2013; 7(6): 287–290.

11. Halperin EC, Brady LW, Perez CA et al. *Perez and Bradys principles and practice of radiation oncology*, sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2013.

12. Corner C, Bryant L, Chapman C et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Brachytherapy* 2010; 9(1): 66–70. doi: 10.1016/j.brachy.2009.07.004.

13. Hoskin PJ, de Canha SM, Bownes P et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Radiother Oncol* 2004; 73(2): 195–198. doi: 10.1016/j.radonc.2004.06.004.