

Elżbieta Senkus-Konefka, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku (Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdańsk, Poland)

Paliatywna radioterapia chorych na raka płuca

Palliative radiotherapy in lung cancer

Streszczenie

U chorych na zaawansowanego raka płuca głównym celem leczenia jest zmniejszenie nasilenia dolegliwości związanych z postępowaniem nowotworu, takich jak ból w klatce piersiowej, kaszel, krwiotłucie, duszność i zespół żyły głównej górnej. Paliatywna radioterapia jest wartościową i dobrze tolerowaną metodą leczenia, pozwalającą u większości chorych uzyskać zmniejszenie nasilenia dolegliwości w obrębie klatki piersiowej. Jest ona szczególnie skuteczna w przypadku krwiotłucia i bólu, natomiast w mniejszym stopniu w odniesieniu do kaszlu i duszności. Ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia leczenie powinno być jak najkrótsze i najmniej obciążające. Dlatego w większości przypadków zaleca się stosowanie schematów składających się z 1–2 dużych frakcji napromieniania. Jedynie u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, u których istnieje możliwość uzyskania wydłużenia całkowitego czasu przeżycia, wskazane jest rozważenie zastosowania większej dawki radioterapii. W niniejszej pracy przedstawiono obecny stan wiedzy na temat skuteczności i tolerancji paliatywnego napromieniania raka płuca.

Słowa kluczowe: rak płuca, radioterapia, leczenie paliatywne

Abstract

The main objective in the treatment of patients with advanced lung cancer is the control of symptoms related to the tumour: pain, cough, haemoptysis, dyspnoea and superior vena cava syndrome. Palliative radiotherapy is an effective and well tolerated treatment modality, resulting in improvement of chest symptoms in most patients. This treatment is most effective for palliation of haemoptysis and chest pain, whereas controlling cough and dyspnoea is less successful. In view of the limited expected survival, a short course of 1–2 large radiotherapy fractions is recommended for most patients. In selected patients who are in relatively good condition, larger irradiation doses and longer treatment schedules may be considered in the hope of achieving some survival improvement. This paper reviews existing knowledge of the efficiency and tolerability of palliative chest radiotherapy.

Key words: lung cancer, radiotherapy, palliative treatment

Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Ostatnio obserwuje się znaczący wzrost zachorowalności na ten nowotwór, szczególnie wśród kobiet. Rocznie w Polsce notuje się około 20 000 nowych zachorowań i niemal taką samą liczbę zgonów z powodu raka płuca [1].

Introduction

Lung cancer is the most common malignancy worldwide. During the last few years the number of new cases has increased significantly, in particular among women. In Poland there are approximately 20,000 cases and about the same number of deaths from lung cancer each year [1]. Globally, the num-

Adres do korespondencji (Address for correspondence): dr med. Elżbieta Senkus-Konefka
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii AM, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel./faks: +48 (58) 349 22 70; e-mail: elsenkus@amg.gda.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 3, 203–212
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

W skali całego świata liczbę nowych zachorowań na raka płuca szacuje się na około 1 200 000, a zgonów na 1 100 000 rocznie [2].

Wyniki leczenia raka płuca są złe. U większości chorych nowotwór rozpoznaje się w takim stadium zaawansowania, które nie pozwala na podjęcie radykalnego leczenia [3, 4]. Około 80% przypadków raka płuca stanowią raki niedrobnokomórkowe. W tej postaci morfologicznej podstawową metodą leczenia jest zabieg operacyjny, ale kwalifikuje się do niego jedynie 15–30% chorych. Ponadto nawet w tej wyselekcjonowanej grupie jedynie u około 1/3 pacjentów uzyskuje się trwałe wyleczenie [3–6]. Większość chorych już w momencie rozpoznania kwalifikuje się wyłącznie do terapii paliatywnej. U innych wskazaniem do tej formy postępowania jest nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym. Niezależnie od wystąpienia odległych przerzutów, większość dolegliwości u chorych na raka płuca wiąże się z postępem guza pierwotnego w obrębie klatki piersiowej oraz przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych. Szacuje się, że objawy związane ze wzrostem guza w klatce piersiowej występują u około 60% ogółu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i u 80% pacjentów w stadium terminalnym [7].

Ostatnio coraz większą rolę w paliatywnym leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca odgrywa chemioterapia [8, 9], którą można stosować jako jedyną metodę terapii lub w skojarzeniu (najczęściej jako leczenie sekwencyjne) z radioterapią. Nadal jednak u większości chorych radioterapia pozostaje metodą z wyboru w przypadku dolegliwości związanych ze wzrostem guza w obrębie klatki piersiowej [5].

Wskazania do paliatywnej radioterapii

Radioterapia, obok technik wewnątrznaczyniowych i leczenia systemowego, stanowi jedną z podstawowych metod paliatywnego leczenia chorych na raka płuca [7, 10–12]. Szacuje się, że około 20–30% ogółu chorych na raka płuca jest leczonych w ten sposób w pewnym momencie przebiegu choroby [5, 13]. Typowymi wskazaniami do paliatywnej radioterapii są kaszel, krwiotłucie, duszność i ból w klatce piersiowej [5, 7, 12]. Paliatywne napromienianie stosuje się także u chorych z zespołem żyły głównej górnej lub zaburzeniami połykania związanymi odpowiednio z uciśnięciem dużych żył lub przełyku przez pakiety węzłów chłonnych [12]. Paliatywną radioterapię stosuje się również często u chorych na drobnokomórkowego raka płuca, choć w tej grupie podstawową metodą leczenia stanowi chemioterapia.

bers are estimated as 1.2 million and 1.1 million respectively [2].

Treatment results in lung cancer are generally poor. The majority of cases present with advanced disease, which does not allow for a successful radical treatment [3, 4]. In about 80% of cases the tumour is of the non-small cell type. For this category of patients surgery is the preferred method of treatment, but only 15% to 30% of patients can be treated surgically. Furthermore, even in this selected group, a cure is achieved in only one-third of cases [3–6]. For a majority of patients palliative treatment is the only option at the time of diagnosis. Palliative treatment is also recommended in patients with a tumour recurrence after surgery. Even in patients with distant metastases, most complaints are related to the primary tumour invading organs, surrounding tissues and lymph nodes in the chest. It is estimated that symptoms related to the local growth of a tumour occur in approximately 60% of patients with non-small cell lung cancer and in 80% in patients in the terminal stage of this cancer [7].

Chemotherapy has been increasingly used recently in the palliative treatment of non-small cell lung cancer [8, 9]. This method can be used alone or in combination (often sequentially) with radiation. In most cases, however, radiotherapy remains the method of choice for the treatment of symptoms related to the local growth of the primary tumour in the chest [5].

Indication for palliative radiotherapy

Besides endobronchial techniques and systemic treatment, radiotherapy is one of the basic methods of palliative treatment in lung cancer [7, 10–12]. It is estimated that approximately 20% to 30% of lung cancer patients are treated in this way during some stage of their disease [5, 13]. Typical indications for palliative radiotherapy are cough, haemoptysis, dyspnoea and chest pain [5, 7, 12]. Palliative radiotherapy is also used to treat *superior vena cava* syndrome and swallowing difficulties resulting from compression when the cancerous lymph nodes exert pressure on the large veins in the chest or the thoracic part of the oesophagus by metastatic lymphnodes [12]. Palliative radiotherapy is often used in cases of small cell lung cancer, although the basic treatment for this tumour is chemotherapy.

Palliative radiotherapy may also be used in the treatment of lung cancer metastases in bones, the

Paliatywną radioterapię u chorych na raka płuca stosuje się też m.in. w przypadku przerzutów do kości, ośrodkowego układu nerwowego lub tkanek miękkich [12], jednak dokładniejsze omówienie tego problemu wykracza poza ramy niniejszego opracowania.

Oprócz dolegliwości związanych z nowotworem kwalifikacja do paliatywnej radioterapii powinna uwzględniać przewidywany czas przeżycia i stan sprawności chorego. Napromienianie pacjentów o spodziewanym czasie przeżycia krótszym niż 3 miesiące wydaje się na ogół bezzasadne, ponieważ szansa uzyskania wartościowego efektu paliatywnego jest w tej grupie niewielka, a ryzyko powikłań duże [14]. Jednym z najważniejszych czynników rokowniczych u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest stan sprawności (wyrażony w skali WHO lub Karnofsky'ego) [5, 15–17]. Średni czas przeżycia chorych o niskim stopniu sprawności wynosi niecałe 4 miesiące, natomiast pacjentów w dobrym stanie ogólnym — 6–12 miesięcy [18–20]. Innym podstawowym czynnikiem rokowniczym jest stopień zaawansowania nowotworu [17].

Kontrowersyjnym zagadnieniem jest postępowanie u chorych na zaawansowanego raka płuca niekwalifikujących się do leczenia radykalnego, u których nowotworowi nie towarzyszą dolegliwości lub są one bardzo niewielkie. W tej grupie bezzwłoczne rozpoczęcie paliatywnego napromieniania nie zawsze jest celowe. Alternatywę stanowi przyjęcie postawy wyczekującej i podjęcie radioterapii dopiero w momencie pojawienia się dolegliwości. Argumentem przemawiającym za wczesnym podjęciem leczenia tych chorych mogłoby być założenie, że zahamowanie miejscowego wzrostu guza pozwoli na wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jego jakości w wyniku zapobieżenia lub opóźnienia rozwoju dolegliwości związanych ze wzrostem guza [21]. Wyniki randomizowanych badań porównujących wczesną radioterapię z leczeniem odroczonym lub jedynie postępowaniem objawowym są sprzeczne [19, 21–23]. W badaniu przeprowadzonym w Centrum Onkologii w Krakowie stwierdzono znaczące wydłużenie przeżycia w grupie chorych poddanych „wczesnej” radioterapii [19], podczas gdy w badaniu przeprowadzonym przez *Medical Research Council* (MRC), poza opóźnieniem wystąpienia dolegliwości o średnim i dużym nasileniu w grupie napromienianej „wcześnie”, nie stwierdzono różnic dotyczących najważniejszych analizowanych czynników, w tym czasu przeżycia [21]. Ponadto okazało się, że 58% chorych, u których nie zastosowano bezzwłocznej radioterapii, nigdy nie wymagało napromieniania obszaru klatki piersiowej [21, 24]. Częściowym wytłumaczeniem tych różnic mogą być niejednorodne kry-

terial nervous system or soft tissues, although this topic is outside the scope of this review [12].

When selecting patients for palliative radiotherapy, one must take into consideration not only their tumour-related complaints, but also their expected survival and performance status. Radiation treatment of patients whose expected survival is less than 3 months seems to be of limited value, since the probability of obtaining a valuable palliative effect in such a short time is rather small and the risk of complications is considerable [14]. One of the most important prognostic factors in non-small cell lung cancer patients is their performance status, which can be expressed in WHO or Karnofsky's scale [5, 15–17]. The mean survival time of patients with poor performance status is less than 4 months, as compared with 6 to 12 months for patients in fairly good physical condition [18, 20]. Another important prognostic factor is the stage of the tumour [17].

The management of cases in which physical complaints are absent or minimal but the radical treatment is not feasible remains a controversial issue. In these patients the immediate palliative radiotherapy is not always advisable. Radiotherapy may be postponed until physical symptoms appear. Alternatively, it can be argued that immediate radiotherapy will slow the tumour growth and consequently extend survival and improve the quality of life [21]. The results of randomised clinical trials, in which the benefits of immediate radiation were compared with delayed or merely symptomatic treatment, are contradictory [19, 21–23]. In a trial performed by the Oncology Centre in Cracow [19] early irradiation resulted in extended survival time, whereas in the trial performed by the Medical Research Council early irradiation did not appear to extend the survival or improve any of the main parameters studied, the only difference being a slight delay in the onset of physical symptoms of medium and high intensity [21]. It was also shown that 58% of patients who were not irradiated early never required any irradiation of the chest [21, 24]. The possibility cannot be excluded that these different results were caused by the differences in patients' selection criteria, different doses and irradiation schedules, as well as by the fact that the irradiated patients might have been given better supportive care [19, 21, 23].

The methodology of palliative therapy

During the past 30 years there have been a number of attempts to work out an optimal

teria doboru pacjentów oraz odmienne dawki i schematy napromieniania. Nie można też wykluczyć, że chorzy poddani radioterapii byli objęci lepszą opieką objawową [19, 21, 23].

Metody paliatywnej radioterapii

W ciągu ostatnich 30 lat podejmowano wiele prób opracowania optymalnego schematu napromieniania, pozwalającego na uzyskanie dobrego efektu paliatywnego w możliwie krótkim czasie. Początkowo stosowano schematy klasyczne z użyciem konwencjonalnych dawek frakcyjnych (1,8–2,5 Gy). Na początku lat 90. schematy wykorzystywane w poszczególnych krajach i ośrodkach znacząco się różniły [25]. W tym okresie przeprowadzono pierwsze badania potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność krótkotrwałego leczenia z zastosowaniem dużych dawek frakcyjnych [5]. Jedną z podstawowych korzyści tej metody jest skrócenie czasu terapii, a przez to poprawa komfortu chorych. Jest to szczególnie ważne w wypadku osób zamieszkałych z dala od ośrodków radioterapii, dla których frakcjonowana radioterapia oznacza często konieczność hospitalizacji lub uciążliwych dojazdów. Krótkie leczenie za pomocą dużych frakcji pozwala także na szybsze uzyskanie zmniejszenia dolegliwości, co jest szczególnie istotne u chorych z krótkim przewidywanym czasem przeżycia [17, 26]. Ponadto ograniczenie liczby stosowanych frakcji istotnie zmniejsza koszty leczenia i obciążenie aparatury radioterapeutycznej, do której dostęp w wielu krajach jest nadal ograniczony. Biorąc pod uwagę częstość występowania raka płuca, korzyści ekonomiczne i logistyczne związane z takim podejściem mogą być znaczące. Według brytyjskiego opracowania z początku lat 90. chorzy na raka płuca stanowili około 20–25% ogółu pacjentów kierowanych do radioterapii, przy czym około 90% spośród nich kwalifikowało się jedynie do leczenia paliatywnego [25].

Wybór optymalnej metody paliatywnej radioterapii stał się przedmiotem wielu badań randomizowanych [14, 16, 18, 20, 26–31]. W większości z nich porównywano standardowe (dłuższe) i skrócone napromienianie. O skali różnorodności stosowanych metod może świadczyć liczba 17 schematów napromieniania, będących przedmiotem oceny w randomizowanych badaniach klinicznych — od dawki 10 Gy w 1 frakcji do 60 Gy w 30 frakcjach [5]. Początkowo w badaniach stosowano dawki rzędu 30–40 Gy w 10–20 frakcjach [20]. Przełomem stały się badania przeprowadzone przez MRC, w których po raz pierwszy zastosowano schematy zawierające pojedyncze duże frakcje radioterapii rzędu 8–10 Gy [16, 18]. Wykaza-

radiation schedule which would provide the best palliative results in the shortest possible time. Initially, classic schedules using conventional fractionated radiation doses (1.8–2.5 Gy) were used. In the early 1990s treatment schedules used in various countries and centres differed considerably [25]. In this period initial trials confirmed the safety and efficacy of short-term treatment with large fractions of radiation [5]. One of the main advantages of this method is that the shorter treatment significantly improves the patient's comfort. It is of particular advantage to patients who live far away from the radiotherapy centres and who, if treated with fractionated radiotherapy, would have to be hospitalised or travel long distances for treatment. One of the main advantages of short treatment with larger fractions of radiation is that this method yields the desired results sooner, an effect which is crucial for patients whose expected survival time is very limited [17, 26]. Furthermore, this approach not only significantly reduces the cost of treatment, but also decreases the demand on radiation resources which, in many countries, are still deficient. Given the frequency of lung cancer, the economic and logistic advantages of this method cannot be ignored. According to a British study performed in the early 1990s, lung cancer patients constituted approximately 20% to 25% of all patients requiring radiotherapy and of these 90% could only be treated palliatively [25].

The objective of a number of randomised clinical trials was to establish an optimal method of palliative radiotherapy [14, 16, 18, 20, 26–31]. In most of these trials the standard (longer) and the "new" method of shorter irradiation were compared. The methodologies of these trials differed significantly. As many as 17 different radiation schedules were used ranging, from a dose of 10 Gy in one fraction to 60 Gy in 30 fractions [5]. Initially, doses of 30–40 Gy in 10–20 fractions were applied [20]. Then, in pivotal the British Medical Research Council study, single large fractions of radiation (8–10 Gy) were used for the first time [16, 18]. The shorter irradiation scheme used in the MRC trial was shown to be equally effective as the previous methods of longer irradiation. With good palliative effects, the new method caused the same or even fewer side effects than the old ones [16, 18]. These results were subsequently confirmed in a number of randomised trials [14, 16, 18, 20, 26–28, 32–34]. Shorter irradiation programmes are particularly suitable for patients whose physical condition is poor and whose expected survival is short [5]. However, the results of some investigations seem to indicate that a better palliative effect can be achieved by larger radiation doses

no, że zastosowanie hipofrakcjonowanej radioterapii pozwala na uzyskanie efektu paliatywnego porównywalnego z efektem dłuższych schematów napromieniania, przy podobnym, a nawet mniejszym nasileniu objawów niepożądanych [16, 18]. Wyniki te potwierdzono w kolejnych badaniach randomizowanych [14, 16, 18, 20, 26–28, 32–34]. Skrócone schematy napromieniania są szczególnie wskazane u chorych z niskim stopniem sprawności i przewidywanym krótkim czasem przeżycia [5]. Wyniki niektórych badań wskazują jednak na możliwość uzyskania lepszego efektu paliatywnego dzięki wykorzystaniu wyższych dawek radioterapii [29–31]. Dodatkowym argumentem przemawiającym za zastosowaniem tych ostatnich jest przede wszystkim potwierdzona w części badań poprawa jakości życia związana z większym odsetkiem remisji guza w obrębie klatki piersiowej [26]. Jedną z obaw dotyczących hipofrakcjonowanej radioterapii jest również jej potencjalnie niekorzystny wpływ na psychikę chorych, mierzony poziomem lęku lub depresji (chorzy często oczekują długiego leczenia, wierząc w jego większą skuteczność) [21]. W jednym z badań u pacjentów napromienianych pojedynczą frakcją rzeczywiście obserwowano podwyższony poziom lęku [31]. Z kolei w badaniu porównującym wczesną i odroczoną radioterapię nie stwierdzono różnic w stanie psychicznym chorych [21]. Mogło to być jednak spowodowane użyciem innych, uzupełniających metod wsparcia psychicznego w poszczególnych grupach chorych [21].

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań obecnie zaleca się stosowanie u większości chorych na zaawansowanego raka płuca skróconych schematów leczenia, składających się z 1–2 frakcji napromieniania [3, 5, 35]. Metodę tę obecnie powszechnie używa się w ośrodkach brytyjskich [36], a nieco rzadziej w wielu innych krajach [30]. Wybór metody leczenia nadal często oparty jest na tradycji i osobistym doświadczeniu [5]. W poszczególnych krajach wpływają na niego dodatkowo czynniki kulturowe, społeczne, organizacyjne oraz ekonomiczne [30]. Niechęć do stosowania hipofrakcjonowanego leczenia wynika m.in. z braku doświadczenia i obaw przed wystąpieniem ostrych objawów niepożądanych. Wielu lekarzom niejednokrotnie sprawia też trudność odpowiedni dobór chorych do takiego leczenia [30].

Źródłem obaw wielu lekarzy jest potencjalnie niekorzystny wpływ skróconej radioterapii na czas przeżycia [26, 30]. Rzeczywiście, w części badań stwierdzono dłuższy czas przeżycia chorych napromienianych większą dawką całkowitą [19, 26, 30, 32]. Dotyczyło to jednak głównie osób w dobrym stanie ogólnym, z względnie mało zaawansowanym nowotworem, u których korzyść z poprawy skuteczno-

[29–31]. In addition, when larger doses of radiation were administered, an improvement quality of life was achieved, because of more effective tumor shrinkage [26]. Additional potentially negative psychological effect of hypofractionated radiotherapy is that patients expect prolonged treatment and believe that it is more effective [21]. Indeed, in one study patients irradiated with a single fraction had increased anxiety levels [31]. On the other hand, in trials in which the effects of early and delayed radiation were compared, no differences in the psychological condition of patients were noted [21]. This could, however, have been due to additional psychological counselling of the patients [21].

The conclusion of all these trials can be summarised as follows: the majority of patients with advanced lung cancer should be treated with short irradiation programmes consisting of 1–2 fractions [3, 5, 35]. This method is now widely used in the United Kingdom [36] but not in other countries [30]. The choice of treatment is often dictated by tradition and personal experience [5]. In some countries cultural, social, economic and organisational factors may also be involved [30]. The reluctance to use the hypofractionated approach may also be due to lack of experience and the fear of acute side effects. Many physicians may also have difficulty in selecting appropriate patients for this type of treatment [30].

Some physicians are reluctant to use a shortened schedule of irradiation, believing that it might shorten the patient's survival [26, 30]. Indeed, in some trials the patients irradiated with a larger total dose had a longer survival [19, 26, 30, 32]. This effect was mainly observed in patients in fairly good condition and with a less advanced tumour. These patients can benefit most from improved local treatment [5, 17, 19, 30, 33]. Furthermore, the extension of survival is generally small and at the expense of higher toxicity [5, 26]. On the other hand, there are also reports that the hypofractionated radiation scheme resulted in prolongation of survival [27, 33, 37]. Although these results should be interpreted cautiously, they show at least that the two methods are of equal value in treating patients at advanced stages of lung cancer.

The effectiveness of palliative radiotherapy

The effect of palliative therapy depends on the prevailing symptoms. In most trials, the best effects (improvement in 60% to 80% of patients) were noticed for haemoptysis and chest pain [6, 8, 14, 16, 20, 26, 33, 34]. The effect on cough varied widely

ści leczenia miejscowego może być największa [5, 17, 19, 30, 33]. Ponadto wydłużenie czasu przeżycia jest zwykle niewielkie i związane z większą toksycznością leczenia [5, 26]. Jednocześnie istnieją dane wskazujące na wydłużenie czasu przeżycia u pacjentów, którzy otrzymali hipofrakcjonowany schemat napromieniania [27, 33, 37]. Pomimo że wyniki te trudno interpretować jako potwierdzenie większej skuteczności skróconego napromieniania, mogą one świadczyć o co najmniej równorzędności tej metody u chorych w zaawansowanych stadiach nowotworu.

Skuteczność paliatywnej radioterapii

Skuteczność paliatywnego napromieniania różni się w zależności od typu występujących objawów. W większości badań najlepsze wyniki (poprawa u 60–80% chorych) uzyskiwano w wypadku krwotoku i bólu w klatce piersiowej [6, 8, 14, 16, 20, 26, 33, 34]. Stopień zmniejszenia nasilenia kaszlu w poszczególnych badaniach był różny [6, 14, 33, 34]. Najmniej zadowolający paliatywny efekt radioterapii uzyskiwano zwykle w odniesieniu do duszności. Objaw ten u chorych na raka płuca ma często złożony patomechanizm, obejmujący oprócz obturacji dróg oddechowych także nieodwracalne zniszczenie miąższu płucnego w wyniku niedodmy, współistniejące stany zapalne lub rozległe naciekanie miąższu płucnego przez nowotwór [8, 9, 20, 38]. W niektórych badaniach pod wpływem radioterapii obserwowano również zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych niezwiązanych bezpośrednio z guzem w obrębie klatki piersiowej, takich jak osłabienie, męczliwość, bezsenność, lęk czy brak apetytu [4, 8, 16, 26]. Istnieją jednak również dane wskazujące, że niektóre dolegliwości, np. ogólne złe samopoczucie, brak apetytu, zmniejszenie masy ciała i osłabienie, mogą się nasilać w trakcie radioterapii [39].

Częściowym wytłumaczeniem zaobserwowanych w poszczególnych badaniach różnic w skuteczności leczenia może być zastosowanie odmiennych metod jego oceny [30]. W szczególności podkreśla się konieczność dokonywania oceny efektu przez samych chorych. Wykazano, że taka ocena pozwala na bardziej dokładne określenie rzeczywistego rezultatu terapii, bowiem według lekarza objawy, szczególnie takie jak: duszność, brak apetytu, uczucie zmęczenia i nudności, mogą wydawać się mniej nasilone [26, 33, 38, 40]. Skutkiem różnic metodologicznych mogą być odmienne wnioski dotyczące paliatywnego efektu radioterapii. Na przykład, w badaniach MRC dobry efekt paliatywny utrzymywał się przez ponad połowę pozostałego czasu przeżycia chorych [16, 18], natomiast w innym badaniu

among the trials [6, 14, 33, 34]. The least satisfactory were the effects on dyspnoea. The pathological mechanism of dyspnoea in lung cancer patients is often manifold: airway obstruction, irreversible damage of lung tissue due to atelectasis, co-existing inflammatory foci or invasion of the lung tissue by the growing tumour [8, 9, 20, 38]. Some authors report that radiotherapy also caused some improvement in general physical symptoms not directly related to the growth of the tumour, including weakness, tiredness, sleeplessness, anxiety or lack of appetite [4, 8, 16, 26]. On the other hand some symptoms may worsen following radiotherapy, for instance general ill-feeling, lack of appetite, weight loss or weakness [39].

Some of the above discrepancies may be attributed to different criteria used in the evaluation of the efficacy of radiotherapy in various studies [30]. In order to better assess the effect of the treatment, it is advisable to use the self-assessment by patients themselves. It was shown that the patients may provide better assessment of the effect of their treatment than the physicians, who often have a tendency to underestimate the intensity of the symptoms, in particular dyspnoea, lack of appetite, tiredness and nausea [26, 33, 38, 40]. Because of differences in methodology and assessment, the conclusions of different trials may differ. For instance, in the MRC study a good palliative effect lasted for over half of the patients' survival time [16, 18], whereas in another British trial the palliative improvement of haemoptysis alone lasted for over eight weeks, whereas the effect on other symptoms was deemed unsatisfactory [14].

Tolerance and safety of the treatment

Since the objective of the palliative treatment of lung cancer is the disappearance or improvement of patients' complaints caused by the tumour, the treatment must not cause any harm and must be well tolerated. Exacerbation of unwanted symptoms following palliative irradiation is usually of low grade and transient. Post-irradiation oesophagitis, causing swallowing difficulties, is one of the more common temporary complications. Tiredness and post-irradiation pneumonitis can also be seen [5]. The intensity and duration of these symptoms are related to the dose of radiation [5]. Acute post-irradiation inflammation of the oesophagitis after larger doses of radiation may lead to high fever. Between 24 and 48 hours after the administration of large fractions of radiation approximately one-half of patients may develop a fever, shivering,

brytyjskim efekt paliatywny, trwający ponad 8 tygodni u ponad połowy chorych dotyczył jedynie krwiotętności, podczas gdy skuteczność w zakresie pozostałych objawów uznano za niezadowalającą [14].

Tolerancja i bezpieczeństwo leczenia

Ponieważ najważniejszym celem paliatywnej radioterapii raka płuca jest zmniejszenie lub ustąpienie dolegliwości związanych z nowotworem, leczenie to powinno być dobrze tolerowane. Nasilenie objawów niepożądanych związanych z paliatywnym napromienianiem jest na ogół niewielkie i ustępujące po krótkim czasie. Najczęściej obserwuje się przejściowe popromienne zapalenie przełyku, mogące okresowo powodować trudności w połykaniu, uczucie zmęczenia i popromienne zapalenie płuc [5]. Nasilenie i czas trwania tych objawów wiążą się z całkowitą dawką radioterapii [5]. U chorych leczonych z użyciem większych dawek mogą wystąpić zaburzenia odżywiania związane z ostrym zapaleniem przełyku. Z kolei u ponad połowy osób poddanych napromienianiu wysokimi dawkami frakcyjnymi w czasie pierwszych 24–48 godzin mogą wystąpić: krótkotrwały ostry ból w klatce piersiowej, gorączka, dreszcze, nudności i wzmożona potliwość [15, 41–44]. Mimo że dolegliwości te nie są zwykle nasilone i szybko ustępują po zastosowaniu standardowych leków, należy pamiętać o konieczności uprzedzenia chorych o możliwości ich wystąpienia [5]. Bezpośrednio po napromienianiu obszaru śródpiersia może też nastąpić krótkotrwałe pogorszenie parametrów spirometrycznych, zwłaszcza najwyższego przepływu wydechowego. Największe nasilenie tego objawu obserwuje się po około 6 godzinach, jednak po 3 dniach parametry te wracają zwykle do wartości wyjściowych [45]. Zjawisko to może mieć znaczenie u chorych, u których wcześniej występowały zaburzenia wydolności oddechowej. W takich przypadkach wskazane może być profilaktyczne podanie kortykosteroidów [5].

Powikłaniem, które budzi największe obawy przy zastosowaniu wysokich dawek frakcyjnych, jest popromienne uszkodzenie rdzenia kręgowego. W badaniach MRC skumulowane ryzyko wystąpienia tego powikłania w czasie 2-letniej obserwacji wynosiło 2,2–2,5%, a najkrótszy okres do jego wystąpienia — 8 miesięcy [5, 46]. Zagrożenie to dotyczy więc przede wszystkim chorych o względnie korzystnym rokowaniu. Ryzyko tego powikłania można zmniejszyć, stosując skośne, omijające rdzeń wiązki promieniowania lub osłonę rdzenia po podaniu części dawki. Ta ostatnia metoda wiąże się jednak z istotnym zmniejszeniem dawki w obrębie guza, co może po-

nausea, sweating and sharp, though short-lived, chest pain [15, 41–44]. Although these symptoms are usually of low intensity and may disappear after standard pharmacological treatment, the patient should be warned that these symptoms might occur [5]. Irradiation of the mediastinal region may result in immediate, albeit brief, worsening of the spirometric values, in particular peak expiratory flow rate. This effect peaks after approximately 6 hours, but after 3 days the values almost always return to normal [45]. This may however be of some importance in patients with pre-existing respiratory problems. In such cases prophylactic treatment with corticosteroids may be advisable [5].

The most serious complication of hypofractionated radiotherapy is radiation myelitis. In the MRC study the cumulated 2 years risk of this complication was between 2.2% and 2.5% and the shortest time to event was 8 months [5, 46]. This complication is most relevant to patients with relatively good long term survival probability. The risk of this complication may be reduced by using oblique fields, thus avoiding irradiation of the spinal cord, or shielding the spinal cord after administering a portion of the dose. Shielding, however, also decreases the dose to the tumour and may consequently decrease the palliative effect. The total radiation dose which may be safely applied to the spinal cord region, using large fractionated doses, has not been established for the various radiation schedules. It can however be concluded that the dose of 16 Gy in 2 fractions one week apart carries a minimal risk.

Other serious complications, such as bronchooesophageal fistula [19] or pulmonary haemorrhage [20] are extremely rare, but may occasionally occur following palliative treatment with large fractions of radiation.

Brachytherapy

Brachytherapy is one of the possible palliative radiation treatments in lung cancer [7, 10, 12]. More detailed discussion of this topic is outside the scope of this review. This method, along with other endobronchial techniques, has already been described in earlier publications [11, 47, 48]. Brachytherapy is particularly effective in endobronchial infiltrations. It may decrease the intensity of haemoptysis, cough and dyspnoea in 50% to 100% of patients. In 40% to 60% of patients brachytherapy may partially reduce atelectasies and airway obstruction [10, 12]. However, brachytherapy is an invasive and technically difficult procedure. It can be used alone, in combination with external irradiation or with other

garszać efekt paliatywny. W przypadku poszczególnych schematów nie ustalono całkowitej dawki napromieniania, którą można bezpiecznie podać na obszar rdzenia kręgowego przy użyciu wysokich dawek frakcyjnych. Ryzyko związane z zastosowaniem dawki 16 Gy w 2 frakcjach z tygodniowym odstępem jest jednak bardzo niewielkie.

Inne poważne powikłania, np. przetoki oskrzelowo-przetykowe [19] i krwotoki płucne [20], mogą wystąpić jedynie u pojedynczych chorych poddanych paliatywnemu napromienianiu wysokimi dawkami frakcyjnymi.

Brachyterapia

Jedną z metod paliatywnego napromieniania raka płuca jest brachyterapia [7, 10, 12]. Dokładniejsze omówienie tego zagadnienia wykracza poza ramy niniejszego opracowania, a ponadto zarówno ta metoda, jak i inne zabiegi wewnątrzoskrzelowe przedstawiono we wcześniejszych ogólnie dostępnych doniesieniach [11, 47, 48]. Brachyterapia jest szczególnie skuteczna w przypadku nacieków wewnątrzoskrzelowych. Pozwala ona na uzyskanie zmniejszenia nasilenia kaszlu, krwioplucia i duszności u 50–100% chorych. Z kolei częściowe ustąpienie niedodmy lub niedrożności dróg oddechowych można uzyskać u 40–60% pacjentów [10, 12]. Brachyterapia jest jednak trudna technicznie i ma charakter inwazyjny. Można ją stosować jako jedyną metodę, w skojarzeniu z napromienianiem wiązką zewnętrzną lub z innymi metodami wewnątrzoskrzelowymi [7, 10–12, 47–49]. Łączenie różnych technik leczenia paliatywnego zwykle pozwala uzyskać szybszy i bardziej trwały efekt [7, 12]. Brachyterapię można też stosować u chorych, u których wyczerpano możliwości napromieniania wiązką zewnętrzną [7, 10, 12]. Porównując bezpośrednio napromienianie wiązką zewnętrzną z brachyterapią, wykazano wyższość pierwszej z wymienionych metod, ale kosztem większej liczby działań niepożądanych, przede wszystkim zaburzeń połykania. Brachyterapia jako uzupełnienie napromieniania wiązką zewnętrzną pozwala na uzyskanie lepszego i trwalszego efektu paliatywnego, szczególnie w wypadku duszności, oraz poprawę wydolności oddechowej [9, 49].

Podsumowanie

Paliatywna radioterapia jest wartościową i dobrze tolerowaną metodą, dzięki której można zmniejszyć nasilenie dolegliwości w obrębie klatki piersiowej u większości chorych na zaawansowanego raka płuca. Jest ona szczególnie skuteczna w wypadku krwioplucia i bólu, natomiast w mniejszym stopniu w przypad-

endobronchial procedures [7, 10–12, 47–49]. Combining various methods may result in a faster and longer-lasting palliative effect. [7, 12]. Comparative studies have shown that external beam irradiation is superior to brachytherapy but at the expense of higher incidence of side effects, especially swallowing difficulties. Combining brachytherapy with external irradiation results in a better and longer lasting palliative effect, in particular with regard to dyspnoea and respiratory distress [9, 49].

Summary

Palliative radiotherapy is a useful and well-tolerated method, resulting in the improvement of local symptoms in a majority of patients with advanced lung cancer. It is particularly effective in relieving chest pain and haemoptysis and, to a lesser degree, cough and dyspnoea. The majority of patients should be treated with 1 or 2 large fractions of radiation. Larger, conventionally fractionated doses of radiation are only justified in selected cases, in patients with less advanced tumours and in better physical condition.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2003.
2. Parkin D.M. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 533–543.
3. Jassem J. Radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34 (supl. 2): S177–S180.
4. Sause W.T. The role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Chest* 1999; 116: 504S–508S.
5. Macbeth F., Toy E., Coles B., Melville A., Eastwood A. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2004; CD002143.
6. Numico G., Russi E., Merlano M. Best supportive care in non-small cell lung cancer: is there a role for radiotherapy and chemotherapy? *Lung Cancer* 2001; 32: 213–226.
7. Sonett J.R. Local complications of non-small-cell lung cancer. *Curr. Treat. Options. Oncol.* 2002; 3: 59–65.
8. Cross C.K., Berman S., Buswell L., Johnson B., Baldini E.H. Prospective study of palliative hypofractionated radiotherapy (8.5 Gy x 2) for patients with symptomatic non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58: 1098–1105.
9. Langendijk H., de Jong J., Tjwa M. i wsp. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother. Oncol.* 2001; 58: 257–268.
10. Chan A.L., Yoneda K.Y., Allen R.P., Albertson T.E. Advances in the management of endobronchial lung malignancies. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9: 301–308.
11. Jassem E., Jassem J. Wewnątrzoskrzelowe metody leczenia chorych na zaawansowanego raka płuca. *Nowotwory* 1996; 46: 133–141.
12. Kvale P.A., Simoff M., Prakash U.B. Lung cancer. Palliative care. *Chest* 2003; 123: 284S–311S.

ku kaszlu i duszności. U większości pacjentów zaleca się stosowanie 1–2 dużych frakcji napromieniania, natomiast użycie większych, frakcjonowanych konwencjonalnie dawek radioterapii jest uzasadnione jedynie u wybranych chorych z mniej zaawansowanym nowotworem, będących w dobrym stanie ogólnym.

13. Thorogood J., Bulman A. S., Collins T., Ash D. The use of discriminant analysis to guide palliative treatment for lung cancer patients. *Clin Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1992; 4: 22–26.
14. Rees G.J., Devrell C. E., Barley V.L., Newman H.F. Palliative radiotherapy for lung cancer: two versus five fractions. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1997; 9: 90–95.
15. Lupattelli M., Maranzano E., Bellavita R. i wsp. Short-course palliative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: results of a prospective study. *Am. J. Clin. Oncol.* 2000; 23: 89–93.
16. Inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC): a Medical Research Council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br. J. Cancer* 1991; 63: 265–270.
17. Kowalska T. Wyniki paliatywnej teleradioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory* 1992; 42: 359–366.
18. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br. J. Cancer* 1992; 65: 934–941.
19. Reinfuss M., Gliniski B., Kowalska T. i wsp. Radiotherapy for stage III, inoperable, asymptomatic small cell lung cancer. Final results of a prospective randomized study (240 patients). *Cancer Radiother.* 1999; 3: 475–479.
20. Simpson J.R., Francis M.E., Perez-Tamayo R., Marks R.D., Rao D.V. Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: final report of a RTOG multi-institutional trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 751–758.
21. Falk S.J., Girling D.J., White R.J. i wsp. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 465.
22. Durrant K.R., Berry R.J., Ellis F., Ridehalgh F.R., Black J.M., Hamilton W.S. Comparison of treatment policies in inoperable bronchial carcinoma. *Lancet* 1971; 1: 715–719.
23. Roswit B., Patno M. E., Rapp R. i wsp. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968; 90: 688–697.
24. Hansen H.H. Treatment of advanced non-small cell lung cancer. *BMJ* 2002; 325: 452–453.
25. Maher E.J., Coia L., Duncan G., Lawton P.A. Treatment strategies in advanced and metastatic cancer: differences in attitude between the USA, Canada and Europe. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 23: 239–244.
26. Macbeth F.R., Bolger J.J., Hopwood P. i wsp. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1996; 8: 167–175.
27. Nestle U., Nieder C., Walter K. i wsp. A palliative accelerated irradiation regimen for advanced non-small-cell lung cancer vs. conventionally fractionated 60 GY: results of a randomized equivalence study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 95–103.
28. Abratt R.P., Shepherd L.J., Salton D.G. Palliative radiation for stage 3 non-small cell lung cancer — a prospective study of two moderately high dose regimens. *Lung Cancer* 1995; 13: 137–143.
29. Teo P., Tai T.H., Choy D., Tsui K.H. A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non small cell carcinoma of the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 14: 867–871.
30. Bezjak A., Dixon P., Brundage M. i wsp. Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC.15). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54: 719–728.
31. Gaze M., Kelly C., Kerr G., Cull A., MacDougall R. Fractionated thoracic radiotherapy gives better symptom relief in patients with non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer* 2001; 37 (supl. 6): S29.
32. Kramer G., Wanders S., Noordijk E. i wsp. Randomized Dutch National Study of the effect of irradiation with different treatment schemes in the palliation of Non-Small-Cell Lung-Cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2003; 41 (supl. 2): 38.
33. Sundstrom S., Bremnes R., Aasebo U. i wsp. Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 801–810.
34. Senkus-Konefka E., Jassem J., Bednaruk-Młyński E. i wsp. A prospective, randomized study to compare the value of two fractionation schemes of palliative radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer* 2001; 37 (supl. 6): S52.
35. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2996–3018.
36. Priestman T. J. Palliative radiotherapy in the UK. *Can. J. Oncol.* 1996; 6 (supl. 1): 69–73.
37. Senkus-Konefka E., Dziadziuszko R., Bednaruk-Młyński E. i wsp. Two fractionation schedules of palliative radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) — a prospective, randomised study. 4th Central European Cancer Congress 2004; 49–50 (streszczenie).
38. Stout R., Barber P., Burt P. i wsp. Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) vs. external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol.* 2000; 56: 323–327.
39. Lutz S.T., Huang D.T., Ferguson C.L., Kavanagh B.D., Tercilla O.F., Lu J. A retrospective quality of life analysis using the Lung Cancer Symptom Scale in patients treated with palliative radiotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 117–122.
40. Stephens R.J., Hopwood P., Girling D.J., Machin D. Randomized trials with quality of life endpoints: are doctors' ratings of patients' physical symptoms interchangeable with patients' self-ratings? *Qual. Life Res.* 1997; 6: 225–236.
41. Devereux S., Hatton M. Q., Macbeth F.R. Immediate side effects of large fraction radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1997; 9: 96–99.
42. Scolaro T., Bacigalupo A., Giudici S., Guenzi M., Vitale V. Single-dose palliative radiotherapy in inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Radiol. Med. (Torino)* 1995; 90: 808–811.
43. Stevens M.J., Begbie S.D. Hypofractionated irradiation for inoperable non-small cell lung cancer. *Australas. Radiol.* 1995; 39: 265–270.

44. Vyas R.K., Suryanarayana U., Dixit S. i wsp. Inoperable non-small cell lung cancer: palliative radiotherapy with two weekly fractions. *Indian J. Chest Dis. Allied. Sci.* 1998; 40: 171–174.
45. Hatton M.Q., Nixon D.L., Macbeth F.R., Symonds R.P. Acute changes in peak expiratory flow rate following palliative radiotherapy for bronchial carcinoma. *Radiother. Oncol* 1997; 44: 31–34.
46. Macbeth F.R., Wheldon T.E., Girling D.J. i wsp. Radiation myelopathy: estimates of risk in 1048 patients in three randomized trials of palliative radiotherapy for non-small cell lung cancer. The Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1996; 8: 176–181.
47. Jassem E., Jassem J. Duszność w przebiegu raka płuca. *Pol. Med. Paliat.* 2002; 1: 3–10.
48. Jassem E., Jassem J. Krwawienie z dróg oddechowych. *Pol. Med. Paliat.* 2003; 2: 23–30.
49. Huber R.M., Fischer R., Hautmann H., Pollinger B., Hausinger K., Wendt T. Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys.* 1997; 38: 533–540.