

OBSEVANJE VSEGA TELESA PRI BOLNIKIH Z ANAPLASTIČNIM MIKROCELULARNIM KARCINOMOM BRONHIJA

Zwitter M., B. Jereb

Izvleček. Sedem bolnikov z lokaliziranim anaplastičnim mikrocelularnim karcinomom bronhija in 4 bolnike z razširjeno boleznijo smo zdravili z obsevanjem primarnega tumorja, simptomatskih metastaz in z obsevanjem vsega telesa na telekobaltu 2—3 krat tedensko po 15 rad do skupne doze 100—200 rad. V skupini z lokalizirano boleznijo je bilo povprečno preživetje 8 mesecev, med bolniki s hematogenimi metastazami ob sprejemu pa 4 mesece. 5 bolnikov je bilo med obsevanjem vsega telesa brez težav, ostali so tožili za splošnim slabim počutjem. Objektivno smo pri večini bolnikov videli zmerno levkopenijo in/ali trombocitopenijo z najnižjimi vrednostmi 2—4 tedne po končanem obsevanju. V teku 1 meseca po koncu obsevanja nam ni umrl noben bolnik. Pri 3 bolnikih, ki so umrli z levkopenijo ali trombocitopenijo lahko depresijo hematopoeze pripišemo tudi invaziji malignoma v kostni mozeg, ki smo jo dokazali v vseh treh primerih.

UDK 616.233-006.6:615.849.1

Deskriptorji: radiologija, bronhialne novotvorbe, karcinom, radioterapija, radioterapija doziranje, komplikacije

Radiol. Iugosl., 2; 185—192, 1977

Uvod. — Ob spoznanju, da velik del rakavih bolnikov podleže bolezni zaradi diseminacije procesa, so nastali prvi poskusi »sistemske« — na celo telo usmerjene terapije. V prvem desetletju tega stoletja so prvič poskusili z obsevanjem vsega telesa kot najstarejšim načinom sistemske citostatične terapije. Med obema vojnama je bilo obsevanje vsega telesa dobro poznano in se je kot Teschenдорfova metoda v Evropi oziroma Heubleinova terapija v Ameriki uporabljala za zdravljenje bolnikov z napredovalnimi malignimi limfomi in levkemijami (4). Zaradi odkritja kemičnih citostatičnih sredstev je po letu 1945 obsevanje telesa padlo v pozabo; leta 1964 ga je ponovno uporabil Johnson (12). V zadnjih petih letih nam številne objave (4, 10, 11, 12, 14, 18, 19) pričajo, da si stara metoda zopet išče svoje mesto.

V tem poročilu bomo opisali samo frakcionarno obsevanje vsega telesa. Enkratno obsevanje vsega telesa z visoko dozo in s transplantacijo kostnega mozga (20, 21), frakcionirano obsevanje trupa in proksimalni delov okončin (16), obsevanje ene in nato še druge polovice telesa (8) se uporabljajo pri drugačnih indikacijah in z drugačnimi učinki, zato jih tukaj samo omenjamo.

Indikacije za obsevanje vsega telesa so kronična limfatična levkemija ter maligni ne-Hodgkinovi limfomi z izjemo histiocitnega limfoma (19). Pri teh boleznih je primerjalna študija s slučajnim izborom med obsevanjem vsega telesa in polikemoterapijo s ciklofosamidom, vinkristinom in pronisonom (COP) pokazala nesigifikantno boljše rezultate v korist sistemske radioterapije, pri čemer imajo ti bolniki prednost tudi zato, ker ni potrebno vzdrževalno zdravljenje (3). Obsevanje vsega telesa pa vendarle ne smemo

razumeti kot konkurenčno metodo, temveč kot obogatitev načinov zdravljenja. Prav za bolezni, ki smo jih našteali med indikacijami je namreč značilno, da je moč z različnimi sredstvi — z obsevanjem, z monokemoterapijo, s polikemoterapijo ali celo samo s kortikosteroidi — pri večini bolnikov doseči remisijo bolezni ob prvem sprejemu. Terapevt je v zagati ob prvem ali drugem relapsu bolezni, ko nima več učinkovitega zdravljenja. Obsevanje vsega telesa se lahko uporabi kot prva terapija ali pa kasneje po neuspehu citostatikov.

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani se je obsevanje vsega telesa uporabilo pri nekaj bolnikih z levkemijami kmalu po letu 1945. V letu 1976, ko smo ga ponovno uvedli v zdravljenje, se je na ta način zdravilo 6 bolnikov z malignimi ne-Hodgkinovimi limfomi, 14 bolnikov z anaplastičnim mikrocelularnim karcinomom bronhija in 3 bolniki z drugimi tipi pljučnega karcinoma. Pri bolnikih s karcinomom bronhija so enkratno obsevanje vsega telesa že poskusili. Doza je bila 100—200 rad, zaradi boljše hematološke tolerance so v polovici primerov izvedli avtotransplantacijo kostnega mozga in na podlagi izkušenj s 13 tako zdravljenimi bolniki trdijo, da je bilo preživetje signifikantno daljše (srednje preživetje 193 dni) kot v primerljivi skupini 15 samo simptomatsko zdravljenih bolnikov (srednje preživetje 32 dni) (20). Pri bolnikih z anaplastičnim mikrocelularnim karcinomom bronhija smo tokrat prvič preizkušali metodo frakcionarnega obsevanja vsega telesa. Pri tem nas je vodilo spoznanje, da gre za zelo senzibilen, hkrati pa zelo malignen tumor, ki zgodaj metastazira (4, 6, 9) in v večini primerov pripelje do smrti bolnika razsoj bolezni, ne pa primarni tumor. Niti kirurgija, niti lokalna radioterapija, obe usmerjeni na primarni tumor, bolnika ne ozdravita; s takim zdravljenjem navajajo enoletno preživetje 5—20%, srednje (mediano)

preživetje pa 150—230 dni (1, 7, 15, 17). Za preprečitev in zdravljenje metastaz so poizkušali s sistemsko kemoterapijo in z nekaterimi citostatiki so dosegli občasne remisije. Najboljše uspehe so imeli s kombinacijo ciklofosamid, vinkristin, metotreksat in pronison (5). S to kombinacijo so dosegli remisijo ali stagnacijo bolezni pri 85% bolnikov, vendar je bilo povprečno trajanje remisije le dva meseca in pol in stranski toksični učinki so bili znatni. Enoletno preživetje bolnikov, zdravljenih z lokalnim obsevanjem in kombinirano citostatično terapijo je 24—44%, srednje preživetje pa okrog 300 dni (5, 7, 17). Izhajajoč iz sličnosti v morfolgiji, kliničnemu poteku in radiosenzibilnosti med malignimi limfomi ne-Hodgkinovega tipa in anaplastičnim mikrocelularnim karcinomom bronhija smo tudi pri tej bolezni sklenili preizkusiti zdravljenje z obsevanjem vsega telesa. V primerjavi s kemoterapijo smo pričakovali manj stranskih toksičnih posledic in pa boljši učinek na eventualne možganske metastaze. Citostatiki namreč ne prehajajo skozi hemato-encefalno bariero in zato se mnogim bolnikom med zdravljenjem s citostatiki pojavijo metastaze v možganih.

Pregled bolnikov in metode dela. — V času od 1. 2. do 31. 7. 1976 je bilo na Onkološki inštitut prvič sprejetih 22 bolnikov z mikroskopsko potrjeno diagnozo anaplastičnega mikrocelularnega karcinoma pljuč. Samo citološki pregled sputuma nam ne zadošča za opredelitev tipa karcinoma. Od 22 bolnikov smo jih izbrali 14 za obsevanje vsega telesa, upošteva je bolnikovo splošno kondicijo in njegov pristanek na nov način zdravljenja. 11 bolnikov je pri obsevanju vsega telesa prejelo skupno dozo vsaj 100 rad in ti bodo v tem poročilu podrobneje obravnavani. Pregled bolnikov nam kaže tabela 1. Po kliničnem pregledu ob sprejemu smo bolniku naredili krvne in biokemične pre-

številka protokola	začetnici	starost	spol	trajanje simptomov v mesecih	RAZŠIRJENOST BOLEZNI OB SPREJEMU					OBSEVANJE VSEGA TELESA					prosti interval (mes)	preživetje (mes)		
					loko - regionalno	možgani	kosti	kostni mozeg	jetra	druge hematogene metastaze	način		komplikacije					
											skupna doza v rad	število frakcij	število dni	subjektivne težave			L pod 3000/mm ³	Tr pod 100.000/mm ³
1	BS	55	m	2	x						162	11	25	da	650	12000	1,5	2
3	PI	67	m	2	x						145	10	24	-		55000	4	5
6	BE	60	m	4	po operaciji					195	13	28	da				9	14
11	SE	57	ž	6	x						135	9	25	-		40000	6	11
14	SM	47	ž	3	x						105	7	18	-	1850	50000	5	9
15	FV	63	m	1	x						150	10	21	da		33000	4	5
19	ZA	59	m	1	x						165	11	31	-			6	8
20	RM	54	m	5	x			x		x	120	8	18	da	350	22000	2	4
24	KP	50	m	5	x	x					180	12	32	-			3	4
25	PP	57	m	1	x			x			135	9	27	da	1850	70000	1,5	3
26	VB	46	m	2	x					x	120	8	22	da	1100	7000	1,5	3

Tabela 1 — Osnovni podatki za 11 bolnikov z anaplastičnim mikrocelularnim karcinomom bronhija, ki smo jih zdravili z obsevanjem vsega telesa

iskave, rtg pregled pljuč, scintigrame skeleta, možgan, jeter, scintigram vsega telesa z Ga⁶⁷, punkcijo kostnega mozga, dodatne preiskave pa po simptomatiki, da bi tako ugotovili razširjenost bolezni.

Bolnikom smo obsevali primarni tumor in v primeru simptomatike tudi oddaljene metastaze na telekobaltu 5 krat tedensko po 200 rad do tumorske doze 3000 rad ali z biološko ekvivalentno dozo. Tehniko obsevanja vsega telesa smo povzeli po Johnsonu (12). Bolnik sedi na stolu s pručico pod nogami, s komolci na kolenih in dlanmi čez ušesa ter se obseva z boka, z obeh strani isti dan. Razdalja med izvorom in sagitalno ravnino bolnika je 380 cm (slika 1). Obsevalni čas izračunamo iz enačbe:

$$t = \frac{STD^2 \times D}{80^2 \times D_{0(80)} \times TAR}$$

kjer je:

t obsevalni čas za dozo D v (min)

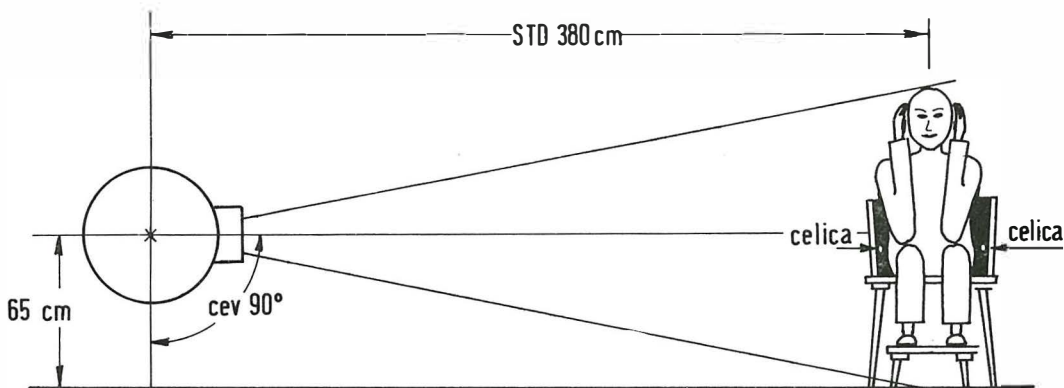
STD razdalja od izvora do sagitalne ravnine bolnika v (cm)

D doza za frakcijo obsevanja v (rad), definirana na sredino največjega premera medenice

D₀₍₈₀₎ doza v časovni enoti (dose rate) pri razdalji 80 cm in polju 14 × 14 cm v tekočem mesecu v (rad/min)

TAR tumor-air ratio, ki ga odčitamo iz grafikona (glej Johnson, 10), potem ko smo bolniku izmerili premer medenice.

Bolnikom smo obsevali vse telo 2—3 krat tedensko z dnevno dozo 15 rad do skupne doze 100—200 rad. Ker bi bilo pri sedečem bolniku neprikladno merjenje doze na sredini medenice, to je v rektu-



Slika 1 — Položaj bolnika, aparata in celice ionizacijskega dozimetra pri obsevanju vsega telesa na telekobaltu

mu, smo izračunano dozo preverjali z meritvami vstopne in izstopne doze na liniji največjega premera medenice. Izmerjene vstopne doze odstopajo od izračunanih za največ $\pm 3\%$, izstopne pa za $\pm 12\%$.

Rezultati. — Načrtno preiskovanje je odkrilo oddaljene metastaze pri 4 od 11 bolnikov. Pri dveh od teh bolnikov je bil že pri kliničnem pregledu postavljen sum na razsoj bolezni, pri dveh (šlo je za metastaziranje v kostni mozeg) pa ne. Pri opisovanju učinkovitosti novega načina zdravljenja bomo skupini z lokalizirano in z razširjeno boleznijo opisali ločeno. Med 7 bolniki z domnevno lokalizirano boleznijo je po zdravljenju pri vseh bolezen ponovno napredovala — pri treh na pljučih, pri ostalih pa so se pojavile metastaze. Srednje trajanje prostega intervala od začetka zdravljenja do progressa bolezni je 5 mesecev, srednje preživetje pa 8 mesecev. Po kratkem prostem intervalu in preživetju izstopa v tej skupini bolnik B. S., št. protokola 1. Pri tem bolniku je bila klinična slika ob sprejemu sumljiva na metastaze v kosteh in kostnem mozgu, vendar smo uspeli metastaze dokazati šele med zdravljenjem.

Med 4 bolniki z oddaljenimi zasevki so bili 3, ki smo jim dodatno lokalno obsevali samo pljučni tumor. V nobenem od teh primerov nismo videli stagnacije ali remisije metastaz. Četrtemu bolniku smo dodatno lokalno obsevali tudi možganske metastaze; pri njem smo nove zasevke odkrili po 3 mesecih. Povprečno preživetje te skupine bolnikov je 4 mesece.

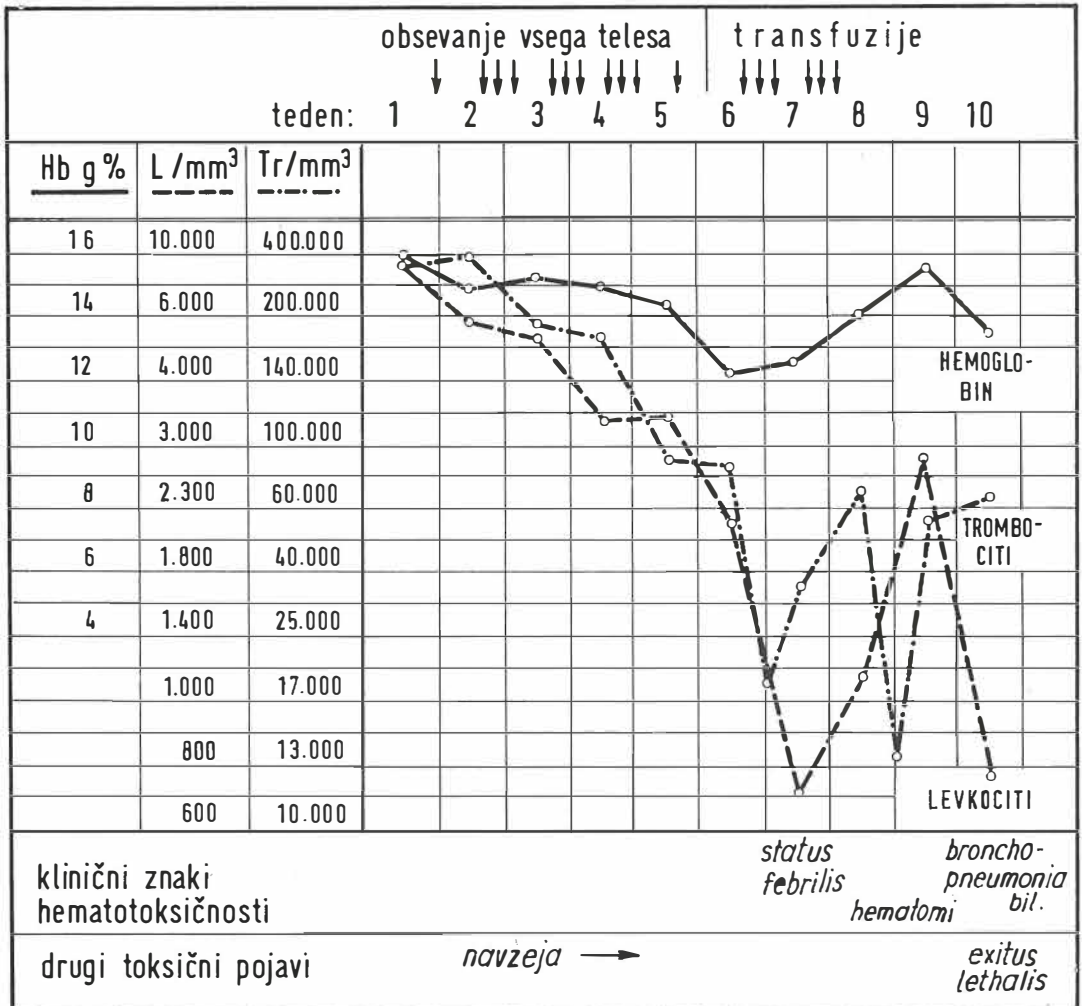
Pri opisovanju komplikacij bomo ob skupini obravnavali skupaj. 5 bolnikov je bilo med obsevanjem vsega telesa brez težav, ostali so tožili za splošnim slabim počutjem, pomanjkanjem apetita in navzejo. Objektivno po obsevanju vsega telesa razen depresije hematopoeze nismo opazovali patoloških sprememb. V 5 primerih smo zabeležili levkopenijo med 350 in 2200 l/mm^3 . Pri dveh od teh bolnikov (B. S., št. protokola 1 in Z. A., št. protokola 20) je imela levkopenija, povezana z bilateralno pnevmonijo v enem primeru in s pljučno aspergilozo v drugem ter obakrat ob progressu pljučnega tumorja in njegovih metastaz svoj delež pri smrti bolnika. Pri 8 bolnikih smo opazovali trombocitopenijo z vrednostmi med 7000 in 70.000 Tr/mm^3 . Ta se je klinično pokazala pri enem bolniku z močnejšimi hematomi po injekcijah, pri drugem pa s hudo hemoptoe ter neposredno

pred smrtjo s krvavitvijo iz ušes in nosa. Tudi pri tem bolniku (V. B., št. protokola 26) smo pred smrtjo opazovali progres tumorja na pljučih in v jetrih. V periferni krvni sliki nismo v nobenem primeru zasledili znakov okvare eritropoeze. Najnižje vrednosti so levkociti in trombociti dosegli povprečno 2—4 tedne po koncu

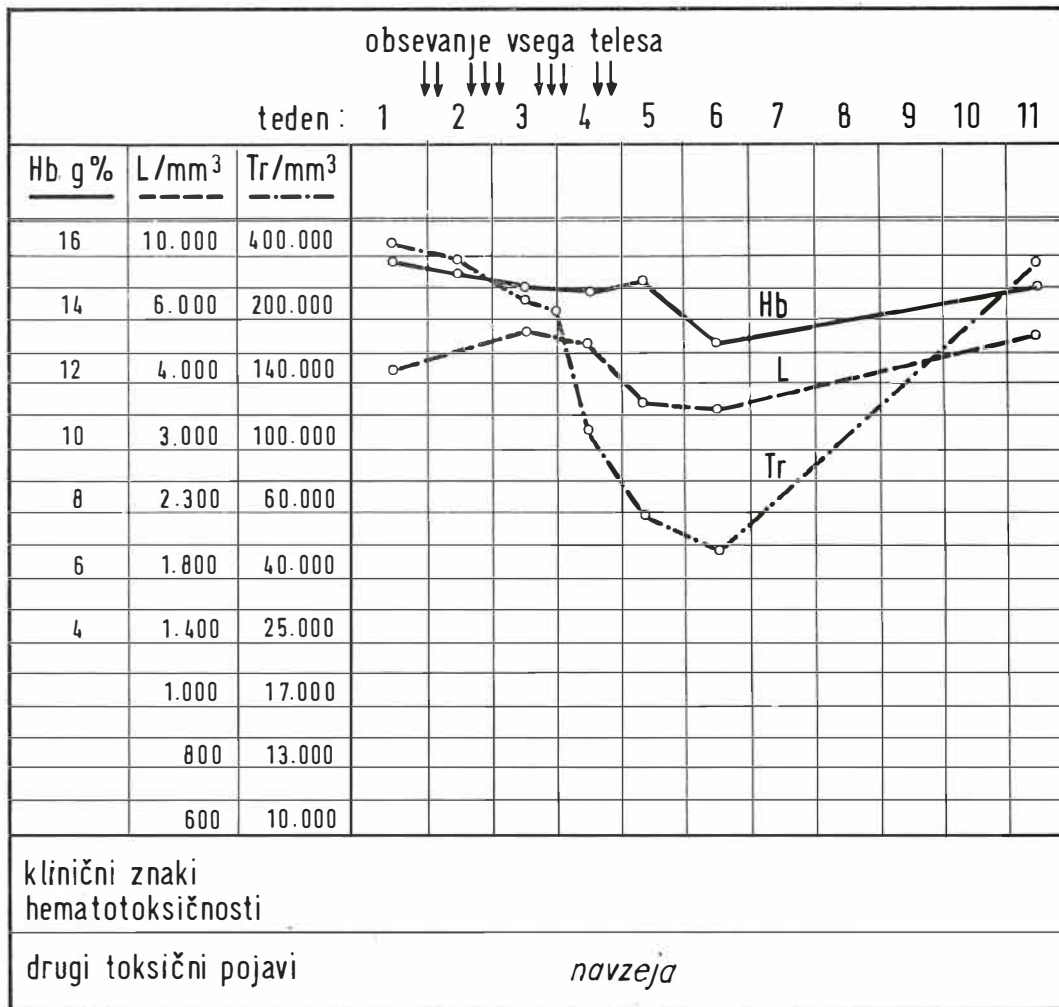
obsevanja, v dveh primerih pa šele čez 2 in 4 mesece.

Pri enem od treh bolnikov s hudo depresijo hematopoeze smo že pred zdravljenjem v aspiratu kostnega mozga odkrili maligne celice, pri ostalih dveh pa je bila maligna infiltracija kostnega mozga dokazana post mortem pri obdukciji.

ime in priimek : B.S. št. protokola : 1



Slika 2 — Krivulja krvne slike bolnika B. S., št. protokola 1. Pri obdukciji je bila dokazana maligna infiltracija kostnega mozga

ime in priimek : F.V. št. protokola : 15

Slika 3 — Krivulja krvne slike bolnika F. V., št. protokola 15.

Diskusija. — Na osnovi izkušenj z 11 bolniki ni mogoče ugotoviti učinkovitosti obsevanja vsega telesa pri zdravljenju bolnikov z anaplastičnim mikrocelularnim karcinomom bronhija. Po enem letu je bil še živ en bolnik; srednje (mediano) preživetje naše serije bolnikov je 145 dni,

povprečno preživetje pa 180 dni. Ta rezultat lahko primerjamo s podatki o preživetju bolnikov, ki so bili zdravljeni samo z lokalnim obsevanjem ali pa še s kombinirano citostatično terapijo, kot smo jih navedli v uvodu. Nov način zdravljenja ni mnogo spremenil maligne-

ga poteka bolezn. Vzrok za to je lahko v premalo radikalnem lokalnem zdravljenju — imeli smo tri primere recidiva primarnega tumorja — in v režimu obsevanja vsega telesa. Enkratna doza 15 rad je najbrž za anaplastični mikrocelularni karcinom premajhna, da bi znatno prizadela odstotek preživelih celic, pogosto ponavljanje tega postopka pa pomeni vse večjo okvaro regenerirajočega se kostnega mozga in s tem zniža največjo skupno dopustno dozo.

Ob tem smo opazovali nesorazmerno hude primere depresije hematopoeze. Levkopenij v tako hudi obliki avtorji, ki so na sličen način kot mi obsevali bolnike z malignimi limfomi, ne opisujejo. Naša razlaga je, da je bil kostni mozeg pri naših bolnikih češče prizadet zaradi infiltracije z malignimi celicami; to smo dokazali v vseh treh primerih s hudo depresijo hematopoeze. Ta razlaga je toliko bolj sprejemljiva, ker smo opažali v teh primerih padajoče vrednosti levkocitov in/ali trombocitov še po dveh do štirih mesecih po koncu obsevanja. Glede toksičnosti obsevanja vsega telesa torej kažejo naše izkušnje, da je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z invazijo malignoma v kostni mozeg. Pregled aspiratov kostnega mozga (pregledata naj jih hematolog in citolog) pred zdravljenjem je nujen za varno vodenje terapije. Temu bi kazalo dodati še enega od testov funkcionalne rezerve kostnega mozga, od katerih je test z deksametazonom (2) za bolnika še najmanj neprijeten.

Zaključek. — Na podlagi naše sicer majhne skupine 11 bolnikov se nakazuje, da režim obsevanja vsega telesa, ki se uspešno uporablja pri bolnikih z malignimi limfomi, ni tako uspešen tudi pri anaplastičnem mikrocelularnem karcinomu bronhija. Pri tem, ko vemo, kako slabo prognozo imajo bolniki s tem tipom pljučnega karcinoma, nas dosedanji slabi uspehi ne smejo odvrniti od iskanja novih poti zdravljenja.

Zahvala. — Za pomoč pri obsevanju vsega telesa gre naša zahvala višjim rentgenskim tehnikom Elviri Mrovlje, Diki Morelj in Radu Poženelu, prav tako pa tudi dr. ing. Marku Habiču.

Summary

TOTAL BODY IRRADIATION IN PATIENTS WITH SMALL-CELL CARCINOMA OF THE LUNG

Seven patients with localized small-cell carcinoma of the lung and 4 patients with disseminated disease were treated by radiation to the primary tumor, to the symptomatic metastases and to the whole body, the latter treatment being administered on a Co-60 unit, 15 rads 2—3 times a week to a total dose of 100—200 rads. The mean survival of patients with localized tumor was 8 month, of those with disseminated disease 4 month. Five patients tolerated the treatment without symptoms, the main complaint in the other 6 was malaise. Most patients reacted with moderate leukopenia and thrombocytopenia with the lowest levels 2—4 weeks after treatment. No patient died within one month of treatment. 3 patients died of bone marrow depression, attributable in each case to the tumor invasion of the bone marrow.

Literatura

1. Beling U., J. Einhorn: Radiotherapy for carcinoma of the lung. *Acta Radiol (Ther)* 3: 281—286, 1965.
2. Bohinjec J.: Test funkcije kostnega mozga z deksametazonom. Disertacija. Interna klinika Medicinske fakultete v Ljubljani, 1971.
3. Canellos G. P., V. T. DeVita, R. C. Young et al.: Therapy for advanced lymphocytic lymphoma. A preliminary chemotherapy (CVP) and intensive radiotherapy. *Br J Cancer* 31, Suppl II: 474—480, 1975.
4. Chaffey J. T., D. S. Rosenthal, G. Pinus et al.: Advanced lymphosarcoma treated by total body irradiation. *Br J Cancer* 31, Suppl II: 441—449, 1975.
5. Eagan R. T., L. H. Maurer, R. J. Forcier et al.: Combination chemotherapy and radiation therapy in small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 32: 371—379, 1973.
6. Eagan R. T., L. H. Maurer, R. J. Forcier et al.: Small cell carcinoma of the lung: staging, paraneoplastic syndromes, treatment, and survival. *Cancer* 33: 527—532, 1974.

7. Fess W., N. Schmidt, H.-J. Schmidt-Hermes: Frühergebnisse einer zytostatischen Zusatzbehandlung zur radiologischen Hochvolttherapie des inoperablen kleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Strahlentherapie* 148: 560—563, 1974.
8. Fitzpatrick P. J., W. D. Rider: Half Bory Radiotherapy. *Int J Radition Oncol Biol Phys* 1: 197—207, 1976.
9. Hansen H. H., F. M. Muggia: Staging of inoperable patients with bronchogenic carcinoma with special reference to bone marrow examination and peritoneoscopy. *Cancer* 30: 1395—1401, 1972.
10. Johnson R. E.: Management of generalized malignant lymphomata with »systemic« radiotherapy. *Br J Cancer* 31, Suppl II: 450—455, 1975.
11. Johnson R. E.: Remission induction and remission duration with primary radiotherapy in advanced lymphosarcoma. *Cancer* 29: 1473—1476, 1972.
12. Johnson R. E.: Total body irradiation (TBI) as primary therapy for advanced lymphosarcoma. *Cancer* 35: 242—246, 1975.
13. Johnson R. E., G. T. O'Connor, D. Levin: Primary management of advanced lymphosarcoma with radiotherapy. *Cancer* 25: 787—791, 1970.
14. Kazem I.: Total Body Irradiation in the Management of Malignant Lymphoma. *Radiologia Clin* 44: 457—463, 1975.
15. Laing A. H., R. J. Berry: Treatment of small-cell carcinoma of bronchus. *Lancet* 1: 129—132, 1975.
16. Loeffler R. K., M. R. Puterbaugh: The therapeutic use of fractionated subtotal body irradiation. *Am J Roentgenol* 123: 170—178, 1975.
17. Nixon D. W., R. W. Carey, H. D. Suit et al.: Combination chemotherapy in oat cell carcinoma of the lung. *Cancer* 36: 867—872, 1975.
18. Quasim M. M.: Total body irradiation in non-Hodgkin lymphoma. *Strahlentherapie* 149: 364—367, 1975.
19. Quasim M. M.: Total body irradiation in non-Hodgkin lymphoma and its effect on bone marrow and peripheral blood. *Strahlentherapie* 153: 232—235, 1977.
20. Seanger E. L., E. B. Silberstein, B. Aron et al.: Whole body and partial body radiotherapy of advanced cancer. *Am J Radiol* 117: 670—685, 1973.
21. Thomas E. D., H. L. Lochte, J. H. Cannon et al.: Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest* 38: 1709—1716, 1959.

Naslov avtorja: Matjaž Zwitter, zdravnik, Onkološki inštitut, Vrazov trg 4, 61000 Ljubljana.