

Mikor kötelező és mikor választható sugárterápia a tüdőrák kezelésében?

Horváth Ákos

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest

A közlemény célja: áttekinteni a tüdőrák aktuális kezelési stratégiáit és ezen belül a sugárterápia lehetséges alkalmazási területeit. Módszere: a főbb szövettani típusok és kiterjedési stádiumok szerinti bontásban sorra véve a megbetegedés egyes formáit, elhelyezi a sugárterápiát a szóba jöhető kezelési formák sorában és a tényeken alapuló orvoslás szellemében ajánlásokat tesz annak alkalmazására. Következtetései szerint kötelező a sugárkezelés beiktatása az onkoterápiás tervbe nem kissejtes tüdőrák I-II. stádiumában ha műtétre nem kerül sor; a Pancoast tumorok pre- és posztoperatív illetve palliatív ellátásában; a kissejtes tüdőrák limitált formáinak komplex kezelésében valamint a tüdőrák operált szoliter agyi metastázisainak utókezelésében. Választható a sugárterápia nem kissejtes rák I-II. stádiumának takarékos műtete után, a III. st. palliációjára vagy posztoperatív adjuváálására; IV. stádiumban és extenzív kissejtes rák esetében a supportatio részeként. Ugyancsak választható besugárzás a multiplex agyi áttétek és a lokalizált lyticus csontáttétek kezelésére. Kulcsszavak: tüdőrák, sugárterápia, indikációk. *Magyar Onkológia 44:211-214, 2000.*

The purpose of the paper is to outline the current treatment strategies in lung cancer focusing on the possible role of radiotherapy. Method: It defines the place of radiotherapy at the main histological types and stadiums proposing indications according to evidence based medicine. Conclusions: Radiotherapy is mandatory in non-operated NSCLC st. I-II in perioperative or palliative management of superior sulcus tumours; in the combined modality treatment of limited SCLC and in postoperative adjustment of resected single brain metastasis of lung cancer. It is optional after NSCLC segmentectomy; in palliation or postoperative adjuvation of NSCLC st. III Radiotherapy can be chosen as a part of best supportive care at NSCLC st. IV extensive SCLC and in case of multiple brain or localised lytic bone metastases. Keywords: lung cancer, radiotherapy, indications. *Horváth Á. Radiotherapy in lung cancer. Mandatory or optional? Hungarian Oncology 44:211-214, 2000.*



Bevezetés

Egy orvosi eljárás akkor alkalmazható, ha veszélye nem haladja meg az elhagyásából adódó kockázatot. Különösen igaz ez a sugárterápiás beavatkozásokra.

Az alkalmazás/elhagyás mérlegelése rendkívül összetett kérdés. Néhány szempontot az 1. táblázat sorol fel. Ahhoz, hogy tudjuk, mi vár a betegre, ha nem kap kezelést, ismerni kellene a

betegség spontán lefolyását. Az a tankönyvi tétel, hogy „a kezeletlen tüdőrák egy éven belül halálhoz vezet” nem feltétlenül igaz egy szűrésen kimelt T1 N0 M0 perifériás kiérett laphámrákra és nyilván túl optimista egy haemoptoe talaján felfedezett T3 N2 kissejtes esetről. Kellő betegszámú „natural history study” a dolog természeténél fogva nincs, az orvosnak tapasztalata alapján kell megtalálnia a helyet a nihilizmus és a „furor radiologicus” között. A kísérbetegségek és az általános állapot által behatárolt életkilátások szintén megfontolásra készítenek: egy korai, lassan progrediáló nem kissejtes tüdőrák irradiációja harmadik, kiterjedt hátsófalú infarctusát éppen kiheverő idős betegnél nem indikált. Az onkológiai kiterjedés tisztázása a sugárterápia indikációjának felállításához elengedhetetlen. A tüdőtumor és nyirokrégiója lokális kezelésre akkor alkal-

Közlésre érkezett: 2000. június 10.
Elfogadva: 2000. szeptember 1.

Levelezési cím: dr. Horváth Ákos
Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9
Tel: 224-8600, Fax: 224-8620

PHARMACIA

mas, ha a távoli disseminatio kizárt. A térbeli lokalizáció ismeretére és a többgócúság kizárására pedig azért van szükség, hogy a sugárterhelésnek kitett céltérfogatban minél kisebb lehessen az ép szövetek aránya. A mellékhatások várható mértéke ugyanis a dozírozáson kívül elsősorban a besugárzott térfogat nagyságától függ. A szövettani típus ismerete az elváltozás sugárérzékenységének megbecsüléséhez ad támpontot. Általában minél

differenciálatlanabb egy tumor, annál sugárérzékenyebb. A tapasztalati sugárérzékenységi soron belüli (2. táblázat) finomításhoz azonban a kiegészítő információk (grading, mitózis index, nuclear grade, stb.) gyakran hiányoznak, ha a diagnózist exfoliatív cytologia vagy pl. gyufafejnyi excindatum vizsgálata biztosította.

1. táblázat.

A tüdőrák sugárterápiája. A kockázat/várható hatás mérlegeléséhez.

A betegség spontán lefolyása	(statisztika/egyén)
Kísérőbetegségek	
Onkológiai kiterjedés, lokalizáció	(M1, N3, multiplex)
Mellékhatások	(korai, késői)
Sugárérzékenység	(hisztológia, grading, Mi, nucl. grade)
Égészségügyi kapacitás	
A beteg szociális körülményei	

Az eu. ellátás kapacitása és a beteg szociális helyzete nem szabadna, hogy befolyásoljon a döntéshozatalban, de jelen helyzetben a kooperábilis beteg kuratív indikációjú kezelése előnyt kell élvezzen.

Más megközelítésben egy orvosi eljárás akkor végezhető, ha indikációja fennáll és nincs kontra-indikációja (3. táblázat). Távoli áttét esetén annak ellátása az elsődleges. Az abszolút kontraindikációk közül a gyenge általános állapot és a rossz vérkép lehető rendezése a sugárkezelés megkezdésének sine qua non-ja. A kezelési testhelyzet – többnyire lapos hanyattfekvés – tartásának akadálya főleg a véna cava superior syndroma kezelésénél szokott problémát jelenteni. A meglévő gyulladásos folyamatok fellobbanásának vagy beolvadásának veszélye aránytalanul nagyobb, mint a sugárkezeléstől ilyenkor várható hatás. A tumorkaverna leginkább elszarusodó laphámrákból alakul ki, besugárzása a hirtelen vérzés komoly kockázatával jár.

2. táblázat. A tüdőrák szövettani típusai. Tapasztalati sugárérzékenységi sor.

Microcellularis	érzékeny
Planocellulare anaplasticum	
Adenocarcinoma k.m.n.	
Macrocellularis	
Adenosqamosus	
Adenocarcinoma tubulopapillare	
Planocellulare keratoides	
Adenoid cysticus cc.	
Bronchoalveolaris	rezisztens

A savós hártályák izzadmánya nemcsak mint sugárfogó réteg képez kontraindikációt, de a besugárzás még fokozhatja is az exsudatiót. A haemoptoe ma már csak relatív kontraindikáció, melyet a radioterápia előtt gyógyszerekkel vagy endoscopyos módszerekkel uralni kell. A kiterjedt mögöttes atelectasia egésze a beolvadás kockázata miatt nem része a sugárterápiás célvolumennek. A retenció oldására, akár csak az izzadmányok eliminálására minden tüdőgyógyászati módszert meg kell kísérelni, hogy a beteg sugárkezelésre alkalmas állapotba kerüljön. A 37,5°C feletti lázas állapot oki vagy legalább tüneti rendezése a hatásos sugárkezelésnek szintén elengedhetetlen feltétele.

3. táblázat. A tüdőrák sugárterápiája. Kontraindikációk.

Általában:	távoli áttét
Abszolút:	gyenge általános állapot FVS 3,0 G/l, Thr. 100 G/l alatt a kezelési testhelyzet tartási akadálya aktív tbc, empyema, bármely okú beolvadás pleurális, perikardiális izzadmány
Relatív:	haemoptoe kiterjedt mögöttes atelectasia lázás állapot kooperáció hiánya

Indikációk

Amennyiben a sugárkezelés várható hatása nagyobb, mint a veszélye és nincsenek kontraindikációi, a tüdőrák alábbi formáinál indikáljuk:

Nem kissejtes St. I.A - II.B

A korai nem kissejtes tüdőrák elsősorban sebészi megbetegedés. Radikális lebenyirtás, bilobectomy vagy pulmonectomia után sugárkezelés még hilusi nyirokcsomó-érintettség esetén sem indikált (4. táblázat). Ablasztikusnak vehető a műtét, ha a zsigeri pleura intakt volt és a kivett nyiroklánc mediastinalis részében a részletes szövettani vizsgálat áttétet már nem talált. Érinvázio esetén adjuváns kemoterápia mérlegelhető. Sugárterápia ezen kiterjedésnél csak takarékos műtét (segmentectomy, atípusos ékrezekció) után a lokálrecidívák megelőzésére választható: csökkenti a recidívaarányt, de nem növeli a túlélést. Műtetre alkalmatlan vagy azt elutasító betegnél azonban a kuratív indikációjú irradiáció kötelező (5,7).

4. táblázat. A tüdőrák kezelése. Nem kissejtes st. I.A - II.B

Műtét	Célja	Sugárterápia Helye az onkoterápiában
Lobectomiánál kisebb	Kuratív	Posztoperatív
Lobect. vagy nagyobb pN0-1	–	Nem indikált
Inoperábilis beteg reszekábilis tumora	Kuratív	Elsődleges

Nem kissejtes St. III.A-IV.

A lokoregionális kiterjedése miatt már nem biztosan reszekábilis nem kissejtes tüdőrákot meg kell kísérelni nem sebészi onkoterápiával operábilissá tenni. Erre jelenleg a modern kemoterápiás szerek tűnnek alkalmasabbnak, hatásos dózisu sugárkezelés a műthetőség technikai feltételeinek rontása nélkül ritkán végezhető (8). Preoperatív sugárkezelés a mellkasfalat elérő tumor esetén választható. A mediastinum sugárterápiás „blokkolása” a műtési esélyeket még nem rontó dózissal hiú remény, a kemoterápiával való kombinálására vizsgálatok folynak. A hazai gyakorlat: két ciklus platinabázisu kemoterápia után restaging és opus vagy palliatív irradáció (5. táblázat).

Az operált III. stádiumú nem kissejtes tüdőrákok közül a mediastinalis propagatiót mutató (pN2) adenocarcinomáknál – egyes szerzők szerint a nagysejtesnél is – kötelezőnek tartották a gátor posztoperatív besugárzását. Nagy retrospektív vizsgálatok szerint azonban a túlélést nem befolyásolja (4), ezért ma csak választható indikációk közé soroljuk. A választás megkönnyítésére néhány fogalmat tisztázni kell: A „posztoperatív” jelen esetben nem időhatározó. A bizonyítottan ablasztikus műtétet követő profilaktikus indikációt jelenti. Az ablaszticitást, mint már említettük, a nyirokáramlás útjába eső legutolsó eltávolított nyirokcsomó negativitása jelzi. Minden más esetben a sugárkezelés indikációja palliatív, habár időben műtétet követ (2).

A reszekált nem kissejtes pN2 tumorok leggyakrabban elszarusodó laphámrákok. Ilyenkor a mediastinum posztoperatív besugárzása nem indikált (kissé rontja a túlélést), a palliatív természetesen választható.

Az inoperábilis III.B-IV. stádiumú nem kissejtes tüdőrák nem sebészi kezelésében kemoterápia, radioterápia vagy a kettő kombinációja választható (6). Kevésbé differenciált rákoknál általában a kemoterápiára esik a választás, sugárkezelésre csak a posztkemoterápiás residuum kerül. A sorrend megfordítása elvben eredményesebb lehetne, de erre nincs statisztikai bizonyíték. A szinkron kemo-radioterápiát (alacsony dózisu monokemoterápia a napi sugárdózisok előtt) számos közlemény hasznosabbnak tartja. Választható, eredményei már az evidencia határát közelítik. A IV. stádiumú, távoli áttétet adó tüdőráknál a sugárterápiának csak akkor van értelme, ha a metasztázis uralható. Ennek sugárterápiás lehetőségeit a későbbiekben tárgyaljuk.

Kissejtes tüdőrák

A kissejtes tüdőrák, mint korán metasztatizáló típus a lokális és szisztémás kezelési formák kombinációjával kezelendő (1). Mellkason belüli limitált formájában a sugárterápia kötelező (6. táblázat). Ha műtét is szerepel ellátásában, a kemoterápiás ciklusok után következik a másik lokális kezelési forma, az irradáció. Ha opus nem jött szóba, szekvenciális kemo-radio-kemoterápia indikált. A sugárkezelést az első-második kemote-

rápia után 4 héttel ajánlják, de itt is felmerül a szinkron radio-kemoterápia lehetősége már a gyógyítás megkezdésekor. A profilaktikus cranium irradáció (PCI) negatív agyi CT esetén választható. Célja az agyi áttétképződés esélyének csökkentése 40–45%-ról 5% alá. A túlélést nem emeli, mert a szintén nagy eséllyel várható máj disseminatiót nem előzi meg. A hazai gyakorlatban, főleg az egy éven túl komplett remisszióban lévőknél alkalmazzuk.

5. táblázat.
A tüdőrák kezelése.
Nem kissejtes st. II.A-IV.

Műtét	Célja	Sugárterápia Helye az onkoterápiában
III.A operabilitás határán	Kuratív	Perioperatív kemo(radio)-terápia
Operált pN2 adenoc.(macrocell.?)	Kuratív	Posztoperatív
III.B nem reszekábilis	Palliatív	Kemo-/radio-, szinkron kemo-radioterápia
IV.st. M1 inoperábilis	Palliatív	Ha a metasztázis uralható

6. táblázat. A kissejtes tüdőrák kezelése

Műtét	Célja	Sugárterápia Helye az onkoterápiában
LIMITÁLT	Igen	Kuratív Opus-kemo-radioterápia (+PCI?)
	Nem	Kuratív Kemo-radio-kemoterápia
EXTENZÍV	M0 inop.	Palliatív Kemo-radio-kemoterápia
	M1 inop.	Tüneti Esetleges

7. táblázat. A Pancoast-tumorok sugárkezelése

Műtét	Célja	Sugárterápia Helye az onkoterápiában
Operábilis	Kuratív	Pre- és posztoperatív
Inoperábilis	Palliatív	Elsődleges opus + posztoper.irrad.
Kérdéses	Ex. juv.	Preoperatív kiegészítő irradáció

8. táblázat. A tüdőrák áttéteinek sugárterápiája

	Módszer	Eredmény
AGY	Soliter operált	Posztoper. 10x3 Gy WBRT 10% alá
	Soliter	Stereotaxiás agyi pont-besugárzás 13–25 Gy CR + PR = 85%
	Multiplex	10x3 Gy WBRT + 3–5 hó túlélés
CSONT	Lyticus	Rtg besug. 5x4 Gy 70% Telekobalt rácsbesug. 10x3 Gy foton Fájdalomcsökkentés
MÁJ	Kissejtes, multiplex	7x3 Gy foton-besugárzás 1–2 hó regr. 30%-ban

Extenzív kissejtes tüdőrákban a kezelés alapja a szisztémás kemoterápia. A sugárkezelés beiktatása választható, kivéve ha már hasúri hematogén áttétet ad.

A Pancoast-tumor sugárkezelése

A tüdőcsúcok rosszindulatú daganatai (az angol-szász irodalomban „superior sulcus tumor”) lokalizációjuk miatt külön entitást alkotnak. Radikális műtéti eltávolításuk a környezetre való korai terjedés miatt (bordák, gerinc, intercostalis és vállövi izomzat, plexus brachialis) nehéz, ezért pre- és posztoperatív sugárkezelésük kötelező (7. táblázat). Kétes operabilitás esetén 30 Gy besugárzás után, ha műthetővé vált, opus majd posztoperatív besugárzás következik. Ha nem vált reszekálissá, a sugárkezelést komplettálni kell. Teljes dózisú besugárzás után a residuum műtéti megoldása ellenjavallt.

A tüdőrák hematogén áttéteinek sugárkezelése

A tüdőrákok predilekciós metasztázálási helye az agy, a csontok és a hasi parenchymás szervek (8. táblázat).

Agyi áttétek: A szoliter agyáttétek műtéti eltávolítása után a recidívaarány magas (egy éven belül 40%). Ezért a teljes agykoponya frakcionált besugárzása (WBRT: whole brain radiotherapy) posztoperatív indikációval kötelező (3). A műtet kiváltó sugárterápiás eljárás, a stereotaxiás agyi sugársebészet hazánkban jelenleg választha-

tó gyógymód. Szerény kapacitása miatt csak az agyi áttétől eltekintve tumormentes eseteknél indikáljuk. A többszörös agyi áttétek palliációjában a WBRT ugyancsak választható. Mérlegeléséhez az általános állapot, szövettan, egyéb tumoros manifestációk uralhatósága ad támpontot.

Csontmetasztázisok: A bisphosphonatok elterjedésével a csontáttétek kezelésében a sugárterápia a választható eljárások közé került. Monolokalizált, fájdalmas, lyticus formáinál viszonylag gyorsabb effectusa miatt ajánlható.

Hasi áttéteknél (máj, mellékvese, lép) általában a sugárterápia nem indikált. Kivételes esetben (pl. kissejtes tüdőrák multiplex májáttétei egyéb manifestatio nélkül) kimerített kemoterápiás lehetőségek után ultimium refugiumként választható átmeneti palliációra.

Megbeszélés

A tüdőrák kezelése a pulmonológia, a mellkassebészet, a klinikai onkológia és az onkoradiológia határterületi feladata. Az optimális kezelési stratégia meghatározása komoly kooperatív interdiszciplináris feladat. A jelen közlemény a betegség ellátásában érintett kollégáknak kíván fogódzót adni a sugárkezelés onkoterápiás tervbe való beillesztéséhez. A szerző meggyőződése, hogy a határterületi indikációk megismertetése megkönnyíti e súlyos betegségben szenvedők kezelésének megszervezését és végső soron javítja majd az eredményeket. Nem volt cél a *hogyan* (a sugárterápiás módszerek) ismertetése, csak a *mit* és a *mikor* kérdésének tisztázása. Mondanivalónkat a 9. táblázat foglalja össze.

Irodalom

- Adjei AA, Marks RS, Bonner JA. Current guidelines for the management of small cell lung cancer. Mayo Clin Proc 74:809-816,1999
- Anna Gregor A. Routine postoperative irradiation: is it justified? Oncology in Practice 3/99 p 12-13 ed. Mediscript Limited, London
- Chidel MA, Suh JH, Greskovich JF, et al. Treatment outcome for patients with primary nonsmall-cell lung cancer and synchronous brain metastasis. Radiat Oncol Invest 7:313-319, 1999
- Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 86:265-273, 1999
- Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, et al. Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer 26:137-142, 1999
- Roberts JR. Trimodality therapy for non-small cell lung cancer. Oncology 13:101-106, 1999
- Sause WT. The role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. Chest 16:504-508, 1999
- Stamatis G, Eberhardt W, Stuben G, et al. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small cell lung cancer III B subgroups; long-term results. Ann Thorac Surg 68:1144-1149, 1999

9. táblázat.
Sugárkezelés a tüdőrák kezelésében

KONTRAINDIKÁCIÓ HIÁNYÁBAN		
KÖTELEZŐ:		
Nem kissejtes st. I.A-II.B nem operált		kuratív
Kissejtes, limitált komplex kezelésében		kuratív
Pancoast pre- és posztop.	ellátásában egyedüli kezelésében	kuratív palliatív
Agyi áttét, szoliter, operált	WBRT	posztop.
VÁLASZTHATÓ:		
Nem kissejtes	st. I.A-II.B takarékos műtét után	posztop.
	st. III.A-B nem operált	palliatív
	st. III.A operált pN2 adeno	posztop.
	st. IV. uralható met. esetén	palliatív
Kissejtes extenzív M0 komplex kezelésében		palliatív
Agyi met. szoliter, stereo sugársebészet		kuratív
	multiplex	palliatív
Csontáttét, lokalizált, lyticus		palliatív