

Paliativní radioterapie v managementu symptomů pokročilého onkologického onemocnění

Zdeňka Pechačová¹, Jitka Končerková², Radka Lohynská^{1,3}, Miloslav Pála¹, Ferdinand Třebický¹, Zdenka Weitochová¹

¹Ústav radiační onkologie 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Oddělení radiační ochrany Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

³Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Úvod: Radioterapie patří mezi základní modalit onkologické léčby a může významně přispět k ovlivnění lokální kontroly a ke zmírnění symptomů pokročilého nádorového onemocnění.

Soubor pacientů a metody: Bylo provedeno retrospektivní vyhodnocení efektu (podle dopadu na zmírnění symptomů a dle zobrazovacích metod) a toxicity (podle kritérií Radiation Therapy Oncology Group – RTOG) paliativní radioterapie u pacientů více radioterapeutických pracovišť: Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze (OK VFN), Ústav radiační onkologie 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce v Praze (ÚRO NNB) a Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol v Praze (OK FNM).

Výsledky: Ve dvou souborech pacientů byla provedena radioterapie s paliativním záměrem na oblast primárního tumoru plic, úleva od obtíží byla zaznamenána u 22 (75,9 %) (OK VFN), resp. u 38 (64,4 %) (ÚRO NNB) pacientů. Na oblast kostních metastáz různých primárních diagnóz bylo ozářeno 91 pacientů (OK VFN); analgetický efekt byl zaznamenán v 72 (79,2 %) případech. Po radioterapii na oblast mozku (OK FNM) pro metastatické postižení byl zjištěn větší profit u pacientů v celkově lepším stavu (Karnofsky index > 70 %) oproti pacientům s Karnofského indexem < 70 % – přežití 6 měsíců po léčbě činilo 40 %, resp. 5 %. Ve skupině pacientek s lokálně pokročilým karcinomem hrdla děložního (ÚRO NNB) byl pozorován efekt na zmírnění symptomů (bolesti, krvácení) v 18 (69,2 %) případech a byl pozorován přínos pro přežití v podskupině pacientek ozářených vyšší dávkou záření.

Závěr: Paliativní radioterapie přináší benefit pacientům s pokročilým nádorovým onemocněním. V našich souborech poskytla tato metoda výbornou kontrolu symptomů, toxicita léčby byla minimální.

Klíčová slova: paliativní radioterapie, paliativní péče, radioterapie, karcinom plic, kostní metastázy, mozkové metastázy, karcinom děložního hrdla.

Palliative Radiation Therapy in Symptom Management of Advanced Cancer

Background: Radiotherapy is a mainstay of oncology treatment. This method improves local control of disease and relieves symptoms of metastatic cancer.

Patients and methods: The effect (according to symptom palliation and imaging methods) and toxicity (according to Radiation Therapy Oncology Group criteria) of palliative radiotherapy were evaluated in several groups of patients from more departments: Department of Oncology of General University Hospital in Prague (OK VFN), Institute of Radiation Oncology of Na Bulovce Hospital, Prague (ÚRO NNB) and Department of Oncology of Motol Hospital, Prague (OK FNM).

Results: Two groups of patients irradiated for lung cancer with palliative intent, in both groups symptoms were well palliated in 22 (75,9%) (OK VFN) and 38 (64,4%) (ÚRO NNB) patients respectively. Overall, 91 patients received irradiation for bone metastases (OK VFN) and pain relief was achieved in 72 (79,2 %) cases. After whole brain radiotherapy for brain metastases (OK FNM) the greater profit was found in patients in better condition (Karnofsky index > 70 %) compared to patients with Karnofsky index



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zdeňka Pechačová, zdenka.pechacova@bulovka.cz

Ústav radiační onkologie 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Budínova 67/2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(6): 271–277

Článek přijat redakcí: 26. 9. 2020

Článek přijat k publikaci: 13. 10. 2020

< 70% – survival in 6 months after treatment was 40 %, resp. 5 %. In the group of patients with advanced cervical cancer (ÚRO NNB) the symptoms palliation (pain, bleeding) was observed in 18 (69,2 %) patients and the survival benefit after delivering higher radiation dose was confirmed.

Conclusion: Palliative radiotherapy provided excellent symptom control in our groups of patients, with minimal toxicity.

Key words: palliative radiotherapy, palliative care, radiotherapy, lung neoplasms, bone metastases, brain metastases, cervical cancer.

Úvod

Radioterapie patří mezi základní modalit onkologické léčby. V oblasti paliativní a podpůrné péče může tato metoda významně přispět k ovlivnění lokální kontroly tumoru a ke zmírnění symptomů pokročilého nádorového onemocnění – zejména bolesti, krvácení nebo útlaku okolních struktur (1). Účinnost a efektivita paliativní radioterapie je podpořena výsledky randomizovaných klinických studií (2–5) a při jejím plánování je vhodné postupovat dle doporučení odborných společností (1, 2, 4, 6, 7). Kombinace léčebných modalit i záměr léčby jsou výsledkem rozhodnutí multidisciplinárních týmů v onkologii i paliativní péči (7–9). Nedílnou součástí onkologické léčby je podpůrná léčba, která by měla doprovázet kurativní i paliativní onkologickou léčbu (9–11). Hranice mezi paliativní a podpůrnou léčbou není v onkologii ostrá, při kontrole symptomů se oba okruhy často překrývají (obrázek 1). Rovnováha protinádorové, podpůrné a paliativní léčby se v průběhu onemocnění mění podle odpovědi na onkologickou léčbu a klinického stavu pacienta (11). Vzhledem k tomu, že je radioterapie účinná, efektivní a relativně snadno proveditelná metoda, je významnou součástí paliativní péče v onkologii. Pro zajištění optimálního managementu symptomů je nezbytné zapojení širšího mezioborového týmu za účasti klinického onkologa, radiačního onkologa, paliatra, algeziologa, klinického farmaceuta, radiologa, chirurga, neurochirurga, ortopeda, urologa, gynekologa, nutričního specialisty a dalších specializací (7, 9).

Při indikaci léčebných metod s paliativním záměrem hraje roli celá řada faktorů – aktuální stav pacienta, jeho motivace k léčbě, schopnost spolupráce, prognóza vývoje onemocnění, očekávaná délka života pacienta a další. V případě radioterapie tyto faktory ovlivňují vlastní způsob provedení léčby – volbu ozařovací techniky a frakcionačního režimu. V případě léčby s dlouhodobým záměrem při delší očekávané délce života u pacientů v dobrém stavu je ozařování prováděno za účelem stabilizace nádorového

postižení a prodloužení přežití. Cílový objem i ozařovací schéma radioterapie je srovnatelné s radikální léčbou (1). Při léčbě s krátkodobým záměrem při kratší očekávané délce života jsou indikována zkrácená frakcionační schémata o vyšší jednotlivé dávce se záměrem rychlé úlevy od obtíží s minimem nežádoucích účinků (1, 12). Paliativní radioterapie může být též indikována profylakticky u asymptomatických nemocných, u nichž je z důvodu lokalizace nebo charakteru nádorového postižení předpokládán vznik obtíží v důsledku progresu nádorového ložiska (1).

Uplatnění stereotaktické radiochirurgie Leksellovým gamanožem (13) nebo stereotaktické radioterapie pomocí CyberKnífe nebo moderních lineárních urychlovačů (14) v oblasti paliativních indikací zejména u oligometastatického postižení (13–15) představuje samostatné téma přesahující možnosti této práce.

Cílem předkládaného sdělení je souhrn základních informací o častých indikacích paliativní radioterapie a krátká analýza výsledků a toxicity této metody u vlastních souborů pacientů.

Paliativní radioterapie karcinomu plic

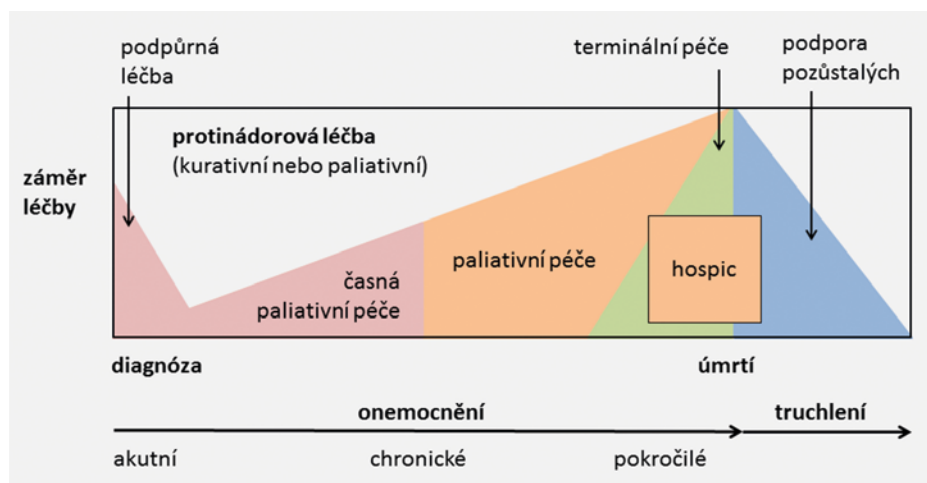
Karcinomy plic patří mezi nejčastější příčiny úmrtí na nádorová onemocnění v ČR i ve světě,

přibližně polovina pacientů má v době diagnózy pokročilé onemocnění a není možné je léčit s radikálním záměrem (16). Ze zařazení radioterapie do léčebného schématu profituje více než 75% pacientů s karcinomem plic v různých stádiích onemocnění (2, 16, 17). Karcinomy plic způsobují řadu hrudních symptomů (dušnost, bolest, kašel, hemoptýza, dysfagie, útlak horní duté žíly), které mohou být účinně zmírněny ozařováním. Pro paliativní radioterapii na oblast plicních tumorů byla publikována doporučení ASTRO (American Society for Radiation Oncology) v roce 2011 (2), jejich aktualizace v roce 2018 (3). Pravidla pro indikaci paliativní radioterapie jsou podobná pro malobuněčný i nemalobuněčný plicní karcinom. Dle ASTRO doporučení pacienti profitují z vyšší dávky na frakci (2,5–3,0 Gy) (1–2, 16), tyto režimy jsou spojeny s dobrou kontrolou symptomů a zlepšením přežití (2, 3, 16, 17, 18), toxicita je přijatelná.

Radioterapie kostních metastáz

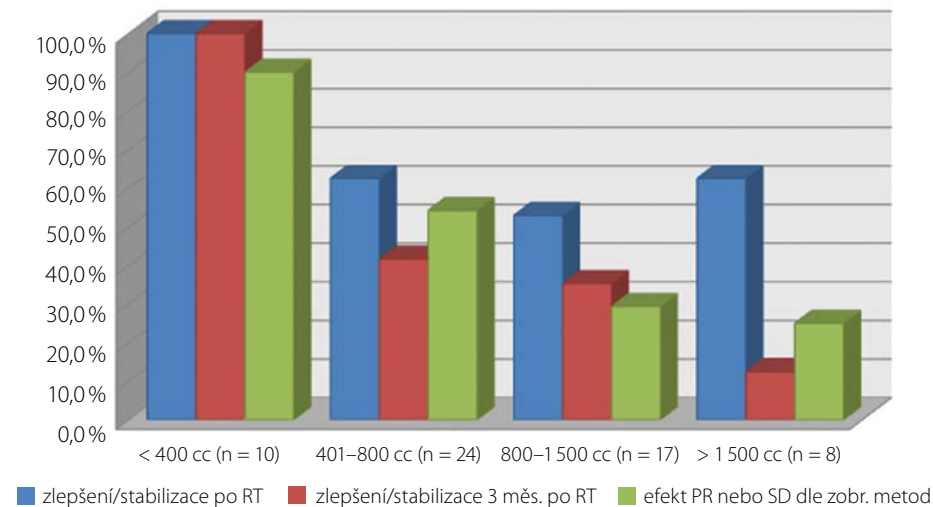
Metastázy do skeletu jsou častým projevem diseminovaného nádorového onemocnění – typické jsou zejména u karcinomu prsu, plic, prostaty, ledviny i dalších malignit. Projevují se řadou obtěžujících symptomů – bolest, fraktura, komprese míchy, hyperkalcemie. Kostní nádorová bolest bývá způsobena třemi základními mechanismy – růst

Obr. 1. Integrace podpůrné a paliativní péče do komplexní onkologické léčby. Význam protinádorové, podpůrné a paliativní léčby se v průběhu onemocnění mění podle odpovědi na onkologickou léčbu a klinického stavu pacienta (11, 25)



INZERCE

Obr. 2. Efekt paliativní radioterapie karcinomu plic léčených na ÚRO NNB ve vztahu k velikosti PTV (Planning Target Volume). Modrá – zlepšení nebo stabilizace symptomů po radioterapii, červená – zlepšení nebo stabilizace symptomů s odstupem 3 měsíců po radioterapii, zelená – efekt PR (Partial Response) nebo SD (Stable Disease) dle zobrazovacích metod



metastázy naruší rovnováhu mezi osteoblasty a osteoklasty, čímž je způsobena degradace struktury kosti, dále nádorové buňky utlačují nervové struktury a přítomnost metastázy v kosti může vyvolávat bolestivé spasmy okolních svalů (19). Radioterapie představuje jednu z velmi účinných, efektivních a poměrně nenáročných léčebných procedur k ovlivnění bolesti i dalších symptomů – mechanismus analgetického účinku je komplexní na podkladě útlumu růstu nádorových buněk i aktivity osteoklastů a tím obnovení podmínek pro remineralizaci kosti, dále redukce útlaku okolních struktur, omezení zánětlivé reakce v okolních tkáních a snížení dráždění nervových zakončení (19). Analgetický účinek se může dostavit i do 24 hodin po radioterapii (19), ale obvykle nastupuje za 2–4 týdny (1, 18) a trvá několik měsíců (20). Pro paliativní radioterapii na oblast kostních metastáz byla v roce 2011 publikována doporučení ASTRO (4), následně aktualizace v roce 2017 (5). Při srovnání různých frakčních režimů byla potvrzena ekvivalence analgetického efektu různých frakčních schémat užívaných v této indikaci, přičemž delší schémata (10 frakcí) s sebou nesou výhodu déle trvajícího efektu a nižší potřeby reiradiací (4). Jednorázové ozáření poskytuje větší komfort pro pacienta a pečující osoby, ale kratší trvání analgetického efektu (4).

Radioterapie u mozkových metastáz

Mozkové metastázy bývají diagnostikovány u 20–40 % dospělých pacientů s maligním

onemocněním – časté jsou u karcinomu plic, prsu nebo maligního melanomu, ale mohou se objevit i u řady dalších onkologických diagnóz. Přibližně ve třetině případů se jedná o solitární mozkovou metastázu, u většiny pacientů bývá potvrzeno mnohočetné postižení. Medián přežití pacientů bez léčby je kolem 1 měsíce. Volba léčby mozkových metastáz závisí na odhadované prognóze pacienta, jeho celkovém stavu a léčebném záměru. U pacientů v celkově dobrém stavu s delší očekávanou dobou života a se solitární mozkovou metastázou má být zvážena primární neurochirurgická extirpace metastázy, u pacientů s limitovaným počtem metastatického postižení je vhodné zařazení radiochirurgie nebo stereotaktické radioterapie, s těmito metodami lze kombinovat ozáření celého mozku (21). U mnohočetného metastatického postižení mozku nebo průkazu karcinomatózní meningitidy bývá indikována radioterapie celého neurokrania (1, 21, 22). Pro léčbu mozkových metastáz bylo publikováno doporučení ASTRO v roce 2011 (21). Ke zmírnění symptomů po radioterapii dochází dle literárních údajů u 70–90 % pacientů, u pacientů v dobrém stavu přináší radioterapie benefit v prodloužení doby přežití (21–23).

Paliativní radioterapie u karcinomu hrdla děložního

Karcinom hrdla děložního patří k častým nádorovým onemocněním a i přes možnosti screeningu je často diagnostikován v pokročilém stadiu. Pacientky se vstupně zjištěným me-

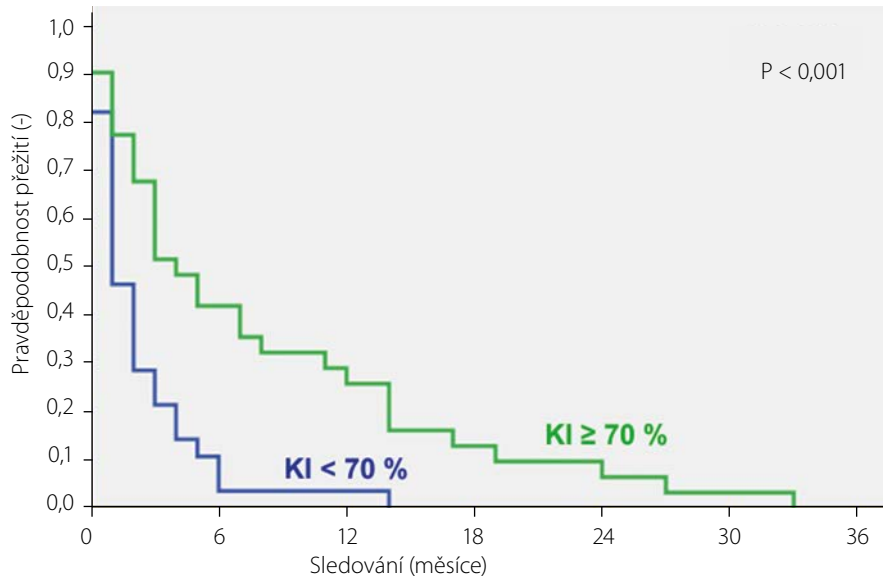
tastatickým postižením limitovaným na oblast paraaortálních lymfatických uzlin mají být dle doporučených postupů ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) léčeny s radikálním záměrem kombinovanou (chemo)radioterapií (6). S ohledem na rozsah onemocnění i aktuální stav pacientky však často radikální léčba není možná a pacientka je indikována k paliativnímu léčebnému postupu, který může mít přínos pro přežití i v kontrole symptomů u podstatné části pacientek (24). Základním mechanismem účinku je u paliativní radioterapie útlum růstu nádorových buněk. V případě hemostyptického záměru ozařování hraje roli interakce ionizujícího záření s radiosenzitivním endotelem drobných cév: po ozáření dochází k hluboké vasokonstrikci a vytvoření prokoagulačního prostředí, čímž je sníženo riziko krvácení z nádoru (1).

Soubor pacientů a metody

Bylo provedeno retrospektivní vyhodnocení efektu a toxicity paliativní radioterapie u několika skupin pacientů indikovaných k paliativní radioterapii na více radioterapeutických pracovištích – na Onkologické klinice 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (OK VFN), na Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha (ÚRO NNB) a na Onkologické klinice 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol (OK FNM). Před zahájením léčby podepsali všichni pacienti informovaný souhlas a v rámci pozdější retrospektivní analýzy dat nebyl proveden žádný intervenční postup navíc oproti standardnímu léčebnému protokolu.

Na oblast primárního tumoru plic s paliativním záměrem bylo na OK VFN ozářeno v letech 2015–2018 29 pacientů (soubor A) (25), což představovalo 26,9 % indikací radioterapie na oblast plicního tumoru. V rámci ÚRO NNB byl vyhodnocen soubor 59 pacientů ozářených paliativně na oblast plicního tumoru během dvou let 2018–2019, na tomto pracovišti se jednalo o 44,7 % indikací radioterapie na oblast plicního tumoru. Do vyhodnocení byli zahrnuti pacienti indikovaní vstupně k radioterapii s paliativním záměrem, nebyli zařazeni pacienti, kteří by zahájili léčbu s radikálním záměrem a pro zhoršení stavu by byla (chemo)radioterapie dokončena s paliativním záměrem. V obou souborech bylo srovnatelné zastoupení histologických typů – nemalobuněčný karcinom (NSCLC) různých subtypů tvořil přibližně 80 % nálezů, malobuněčný

Obr. 3. Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití u pacientů po paliativní radioterapii neurokrania pro metastatické postižení mozku (OK FNM). Z paliativního ozaření mozku více profitovali pacienti s Karnofského indexem (KI) ≥ 70 % oproti podskupině pacientů s KI < 70 % – přežití 6 měsíců po léčbě dosáhlo 40 % vs. 5 % pacientů (22)



karcinom (SCLC) cca 15 %, jiné histologické nálezy do 5 % případů. Vstupní performance status (PS) je k dispozici u souboru B (ÚRO NNB): PS 0–1 u 29 (49,2 %) pacientů, PS 2 u 17 (28,8 %) pacientů, PS 3–4 ve 13 (22,0 %) případech. Ozařovací schéma bylo voleno individuálně, nejčasnější frakcionační schémata byla 30 Gy v 10 frakcích, 40 Gy v 15 frakcích, 20 Gy v 5 frakcích, 8 Gy jednorázově. U pacientů v celkově dobrém stavu byla radioterapie kombinována se systémovou léčbou podávanou sekvenčně dle aktuálních doporučených postupů (8).

Dále byl vyhodnocen soubor 91 pacientů ozařených pro kostní metastázy různých základních onkologických onemocnění (karcinom prsu, plic, prostaty, maligní melanom a další) na OK VFN v letech 2015–2018 (25). Byla použita ozařovací schémata 30 Gy v 10 frakcích nebo 20 Gy v 5 frakcích, u pacientů v celkově zhoršeném stavu byla indikována jednorázová radioterapie v dávce 8 Gy.

V rámci retrospektivní studie byl analyzován soubor 99 pacientů s mozkovými metastázami, kteří podstoupili paliativní radioterapii celého mozku na OK FNM v letech 2002–2004 (22). Jednalo se o různé primární diagnózy: bronchogenní karcinomy (43 %), karcinom prsu (21 %), karcinom ledviny (9 %), nádor neznámého primárního zdroje (8 %), maligní melanom (7 %) a jiné primární lokalizace (12 %). V 71 % případů bylo potvrzeno mnohočetné metastatické postižení mozku, ve 29 % případů se jednalo o so-

litární mozkovou metastázu, kdy pacient nebyl indikován k chirurgické léčbě nebo k radiochirurgii. Byla hodnocena statistická významnost prognostických a prediktivních faktorů na přežití pacientů po léčbě. Zmírnění symptomů bývá významně ovlivněno podáváním antiedematózní léčby, efekt radioterapie na zmírnění symptomů tedy nebyl v tomto souboru hodnocen.

V rámci podrobnější analýzy výsledků a toxicity léčby pacientek s karcinomem hrdla děložního s metastatickým postižením paraaortálních uzlin (85 pacientek) léčených na ÚRO NNB v letech 2005–2017 (24) byla vyhodnocena podskupina 26 (31 %) pacientek indikovaných k paliativní radioterapii. Cílový objem i ozařovací schéma byly voleny individuálně dle rozsahu onemocnění a celkového stavu pacientky; u pacientek v dobrém stavu s delší očekávanou délkou života bylo indikováno intenzivnější léčebné schéma – ozaření oblasti pánve i paraaortálních uzlin ve 20–30 frakcích (dávka 56–60 Gy ve 28–30 frakcích u 10 pacientek, dávka 38–50 Gy ve 19–25 frakcích u 9 pacientek), další pacientky byly ozařeny na oblast pánve nebo i pouze na oblast tumoru dávkou 8–30 Gy v 1–10 frakcích (7 pacientek). Pacientky byly vstupně většinou ve velmi dobrém výkonnostním stavu – vstupní PS 0–1 bylo stanoveno u 21 (80,8 %) pacientek, PS 2 u 4 (15,4 %) pacientek, PS 3 u 1 (3,8 %) pacientky, PS 4 nebyl zastoupen.

V souborech pacientů byla hodnocena toxicita radioterapie dle kritérií RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Efekt radioterapie

Tab. 1. Bronchogenní karcinom: efekt a toxicita paliativní radioterapie. Hodnocené symptomy – dušnost, bolesti, kašel, hemoptýza. Bolesti jsou hodnoceny dle vizuální analogové škály WHO – stupeň 0–10. Efekt dle zobrazovacích metod je hodnocen dle kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors): PR (Partial Response), SD (Stable Disease), PD (Progressive Disease). Toxicita je hodnocena dle kritérií RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – stupně G0–4, v tomto souboru se jednalo většinou o toxicitu hematologickou, plicní a horní gastrointestinální

| | Soubor A N=29 | Soubor B N=59 |
|---|------------------|------------------|
| Klinický efekt do měsíce po RT – n (%) | | |
| Zlepšení/stabilizace symptomů | 22 (75,9%) | 38 (64,4%) |
| Zhoršení | 6 (20,7%) | 10 (16,9%) |
| Nehodnoceno | 1 (3,4%) | 11 (18,6%) |
| Klinický efekt za 3 měsíce po RT – n (%) | | |
| Zlepšení/stabilizace symptomů | - | 27 (45,8%) |
| Zhoršení/úmrtí | - | 29 (49,1%) |
| Nehodnoceno | - | 3 (5,1%) |
| Efekt dle zobrazovacích metod – n (%) | | |
| PR/SD | 19 (65,6%) | 30 (50,8%) |
| PD | 7 (24,1%) | 8 (13,5%) |
| Nehodnoceno | 3 (10,3%) | 21 (35,6%) |
| Časná toxicita – n (%) | | |
| G1–2 | 14 (48,3%) | 27 (45,8%) |
| G3–4 | 3 (10,3%) | 6 (10,2%) |
| Pozdní toxicita – n (%) | | |
| G1–2 | 3 (10,3%) | 7 (11,9%) |
| G3–4 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

byl hodnocen podle klinického efektu na zmírnění symptomů a dle zobrazovacích metod, pokud byly indikovány. U kostních metastáz byl sledován analgetický efekt dle vizuální analogové škály WHO. U karcinomů plic byl vyhodnocen efekt podle zobrazovacích metod dle kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors): PR (Partial Response), SD (Stable Disease), PD (Progressive Disease). U karcinomů hrdla děložního je role zobrazovacích metod menší a hodnocení proběhlo spíše na podkladě klinického vyšetření.

Výsledky

Výsledky obou souborů pacientů ozařovaných paliativně na oblast plicního tumoru shrnuje tabulka 1. Medián doby sledování byl v souboru A 4 měsíce (1–22 měsíců), v souboru B 5 měsíců (0–27 měsíců). V obou souborech bylo dosaženo dobré úlevy od obtíží – zmírnění nebo stabilizace symptomů (dušnost, bolesti, kašel, hemoptýza) byly zaznamenány u 22 (75,9 %), resp. u 38 (64,4 %) pacientů, efekt PR

Tab 2. Kostní metastázy: efekt a toxicita paliativní radioterapie (N=91). Efekt je stanoven dle vizuální analogové škály WHO pro hodnocení bolesti (stupeň 0–10) – zmírnění bolesti alespoň o dva stupně. Toxicita je hodnocena dle kritérií RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – stupně G0–4, v tomto souboru se jednalo většinou o toxicitu hematologickou, kožní, slizniční nebo horní gastrointestinální

| | Celkem | Dle frakcionačního režimu | |
|--------------------------------|------------|---------------------------|-----------|
| | | 5–10 frakcí | 1 frakce |
| Klinický efekt | n=91 | n=73 | n=18 |
| Zmírnění bolesti | 72 (79,2%) | 64 (87,7%) | 8 (44,5%) |
| Bez efektu | 10 (11,0%) | 6 (8,2%) | 4 (22,2%) |
| Nehodnoceno | 9 (9,8%) | 3 (4,1%) | 6 (33,3%) |
| Časná toxicita – n (%) | | | |
| G1–2 | 17 (18,7%) | 16 (21,9%) | 1 (5,6%) |
| G3–4 | 4 (4,4%) | 4 (5,5%) | 0 (0,0%) |
| Pozdní toxicita – n (%) | | | |
| G1–2 | 2 (2,2%) | 2 (2,7%) | 0 (0,0%) |
| G3–4 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

nebo SD dle zobrazovacích metod byl potvrzen u 19 (65,6%), resp. 30 (50,8%). V souboru B byl navíc hodnocen efekt na vývoj symptomů v období 3 měsíců po radioterapii – zmírnění nebo stabilizace symptomů trvaly u 27 (45,8%) pacientů, ke zhoršení stavu nebo k úmrtí pacienta došlo ve 29 (49,1%) případech. Vážnější stupně akutní toxicity radioterapie byly v obou souborech kolem 10% (tabulka 1), jednalo se však převážně o asymptomatické změny v krevním obrazu a kvalita života pacientů nebyla výrazněji narušena.

Efekt paliativní radioterapie na oblast kostních metastáz shrnuje tabulka 2. Analgetický efekt alespoň o 2 stupně vizuální analogové škály WHO byl zaznamenán v 72 (79,2%) případech. V podsouboru pacientů ozářených delším ozařovacím schématem v 5–10 frakcích bylo dosaženo efektu v 87,7% případů. Analgetický efekt přetrvával dlouhodobě u většiny pacientů v této podskupině, ale podrobnější analýza dalšího vývoje nebyla provedena. Časná i pozdní toxicita radioterapie byla mírná, většinou ve formě změn v krevním obrazu, nevolností nebo dysfagických obtíží.

Ve skupině pacientů ozářených na oblast mozku pro metastatické postižení byl v rámci multivariační analýzy potvrzen prognostický vliv stavu pacienta a celkového počtu metastáz na celkové přežití po radioterapii (22). Z provedení radioterapie měli větší profit pacienti s Karnofského indexem (KI) 70% a vyšším, kde přežilo 6 měsíců po léčbě 40% pacientů, oproti podskupině pacientů s KI < 70%, kde přežití 6 měsíců po léčbě činilo 5% (obrázek 3). Delší přežití bylo pozorováno u pacientů se solitárním postižením (22).

Výsledky paliativní radioterapie v podskupině pacientek s lokálně pokročilým karcinomem hrdla děložního shrnuje tabulka 3. Zmírnění symptomů bylo pozorováno u 18 (69,2%) pacientek, přičemž bylo většinou dosaženo dlouhodobého efektu – v odstupu 3 měsíců po RT trval dobrý stav u 16 (61,5%) pacientek. Paliativní radioterapie potvrdila v našem souboru přínos pro přežití při aplikaci vyšší dávky záření – při srovnání podskupin pacientek ozářených paliativní dávkou v rozmezích 56–60 Gy a 8–38 Gy je statisticky významný přínos pro dobu do progresu (progression free survival – PFS) (10,9 měs. vs. 3,0 měs., p = 0,003) i celkové přežití (overall survival – OS) (17,3 měs. vs. 3,9 měs., p < 0,005) (24). Akutní i pozdní toxicita léčby byla akceptovatelná a dobře zvládnutelná.

Diskuze

V rámci rozvahy o onkologické terapii v kurativních i paliativních indikacích je kombinace léčebných modalit i záměr léčby výsledkem rozhodnutí multidisciplinárních týmů (8–9). Při indikaci léčebných metod s paliativním záměrem hraje roli řada faktorů – aktuální stav pacienta, jeho motivace k léčbě, schopnost spolupráce, prognóza vývoje onemocnění nebo očekávaná délka života pacienta. V případě radioterapie tyto faktory ovlivňují způsob provedení léčby – volbu ozařovací techniky a frakcionačního režimu. U pacientů v dobrém stavu s delší očekávanou délkou života je paliativní radioterapie indikována se záměrem stabilizace nádorového postižení a prodloužení přežití. Cílový objem i ozařovací schéma radioterapie bývá srovnatelné s radikální léčbou (1). U pacientů s kratší očekávanou délkou života jsou indikována

Tab 3. Karcinom hrdla děložního s postižením PALU: efekt a toxicita paliativní radioterapie (N=26); hodnocené symptomy – bolesti, krvácení; bolesti byly hodnoceny dle vizuální analogové škály WHO – stupně 0–10; efekt byl hodnocen na podkladě klinického vyšetření (regredující, stabilní, progredující nález) nebo dle zobrazovacích metod podle kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors): PR (Partial Response), SD (Stable Disease), PD (Progressive Disease). Toxicita je hodnocena dle kritérií RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – stupně G0–4, v tomto souboru se jednalo většinou o toxicitu hematologickou, urogenitální, horní nebo dolní gastrointestinální

| Klinický efekt při ukončení RT – n (%) | |
|---|------------|
| Zlepšení/stabilizace symptomů | 18 (69,2%) |
| Zhoršení | 5 (19,2%) |
| Nehodnoceno | 3 (11,5%) |
| Klinický efekt za 3 měsíce po RT – n (%) | |
| Zlepšení/stabilizace symptomů | 16 (61,5%) |
| Zhoršení | 2 (7,7%) |
| Nehodnoceno | 8 (30,8%) |
| Efekt dle vyšetření – n (%) | |
| PR/SD | 11 (42,3%) |
| PD | 2 (7,7%) |
| nehodnoceno | 11 (42,3%) |
| Časná toxicita – n (%) | |
| G1–2 | 13 (50,0%) |
| G3–4 | 2 (7,7%) |
| Pozdní toxicita – n (%) | |
| G1–2 | 3 (11,5%) |
| G3–4 | 0 (0,0%) |

zkrácená frakcionační schémata o vyšší jednotlivé dávce se záměrem rychlé úlevy od obtíží s minimem nežádoucích účinků (1–5, 7, 12, 23). V našich souborech pacientů jsou z těchto důvodů zastoupena různá frakcionační schémata, která byla individuálně volena dle stavu pacientů a rozsahu onemocnění tak, aby bylo dosaženo maximálního přínosu s minimem nežádoucích účinků a akceptovatelným narušením kvality života pacientů.

V obou souborech pacientů, kteří podstoupili paliativní ozáření na oblast primárního plicního tumoru, přinesla radioterapie velmi dobrý efekt v ovlivnění hrudních symptomů, ačkoli zobrazovací odpověď byla potvrzena u menšího podílu pacientů (tabulka 1). Příčiny této diskrpance jsou zřejmě komplexní, jednoznačné vysvětlení není k dispozici. V souladu s poznatky o dynamice plicních tumorů jsme zaznamenali výrazný podíl zhoršení stavu nebo úmrtí pacientů v období 3 měsíců po léčbě většinou z důvodu progresu onemocnění v jiných lokalizacích. V podskupině pacientů, u nichž došlo do 3 měsíců po léčbě ke zhoršení stavu a úmrtí,

nebyla nalezena jednoznačná korelace se zhoršeným vstupním PS nebo pokročilejším stadiem onemocnění. Byl však pozorován evidentní trend lepšího efektu na zmírnění symptomů, delšího trvání efektu i delšího přežití při menším objemu PTV (plánovací cílový objem – Planning Target Volume) (obrázek 2). Je zde zřejmý prostor pro další výzkum prediktivních faktorů a vývoj prognostických modelů pro očekávanou délku života tak, aby bylo možné i v paliativních indikacích postupovat podle robustnějších evidence-based doporučených postupů.

V našem souboru pacientů ozařovaných na kostní metastázy delšími ozařovacími schémata (30 Gy/10 frakcí nebo 20 Gy/5 frakcí) došlo k úlevě od bolestí v 87,7 % případů, pacienti indikovaní k jednorázové radioterapii udali zmírnění bolestí pouze ve 44,5 % případů (tabulka 2). Tento rozdíl je zřejmě dán malou velikostí souboru i skutečností, že ve skupině indikované k jednorázové radioterapii byli pacienti v celkově výrazně zhoršeném stavu s pokročilým rychle progredujícím hůře ovlivnitelným onemocněním a krátkou délkou života. Zastoupení léčebné odpovědi v našem souboru je srovnatelné s literárními údaji (4–5).

Léčba mozkových metastáz v kontextu probíhající paliativní systémové onkologické terapie představuje široké téma přesahující možnosti tohoto sdělení. Paliativní radioterapie na oblast celého mozku přináší dle literatury i dle výsledků našeho souboru pacientů benefit pacientům v celkově dobrém stavu (KI > 70 %) (1, 22). U pacientů v celkově výrazně zhoršeném stavu (KI < 60 %) je tedy vhodnější indikovat primárně spíše komplexní symptomatickou terapii (22, 26).

V souboru pacientek ozařovaných paliativně pro pokročilý karcinom hrdla děložního byl vyhodnocen efekt na zmírnění symptomů po

ukončení RT a 3 měsíce po léčbě (tabulka 3). V souladu se zkušenostmi s efektem radioterapie u tohoto onemocnění trval v našem souboru dobrý efekt u většiny pacientek i s delším odstupem. Nepozorovali jsme vliv vstupních parametrů (PS, stadium onemocnění nebo objem nádorové masy) na efekt radioterapie nebo celkové přežití.

Moderní technologie v radioterapii – radioterapie s modulovanou intenzitou záření (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT), radioterapie s objemově modulovanou intenzitou (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT) a radioterapie naváděná obrazem (Image Guided Radiation Therapy – IGRT) umožňují ozařování lépe cílit a dosáhnout tak lepšího efektu a menší toxicity díky nižší zátěži rizikových orgánů v blízkosti ozařovaného objemu (1, 2–3, 23–25). Tuto skutečnost potvrzují i data našich souborů pacientů ozařovaných s využitím těchto technologií – bylo pozorováno spíše nižší zastoupení akutní i pozdní toxicity v porovnání s literárními údaji: pro paliativní radioterapii plic bývá zastoupení toxicity G3–4 uváděno ve 4–22 % (2), v našich souborech pacientů se toxicita G3–4 rozvinula v 10 % případů. Při radioterapii na oblast metastáz ve skeletu byla v hlavních pracích akutní toxicita reportována v rozmezí 5–37 % pacientů, pozdní toxicita v 1–11 % případů (4), v našem souboru pacientů došlo k rozvoji vážnějších stupňů toxicity do 4 % případů. Tato data ukazují na přínos pro kvalitu života pacientů při užití moderních technologií pro radioterapii s paliativním záměrem.

Závěr

Paliativní radioterapie přináší benefit pacientům s pokročilým nebo metastatickým

nádorovým onemocněním a má své pevné místo v rámci komplexní paliativní péče. V našich souborech poskytla tato metoda výbornou kontrolu symptomů. Po paliativní radioterapii na oblast primárního tumoru plic byla pozorována úleva od obtíží až u 75,9 % pacientů. Po ozáření kostních metastáz různých typů nádorů bylo analgetického efektu alespoň o dva stupně vizuálně analogové škály WHO dosaženo v 79,2 % případů. Z provedení paliativní radioterapie na oblast neurokrania pro metastatické postižení mozku měli větší profit pacienti s KI 70 % a vyšší, kde přeživalo 6 měsíců po léčbě 40 % pacientů, oproti podskupině pacientů s KI < 70 %, kde přežití 6 měsíců po léčbě činilo 5 %. U pacientek s lokálně pokročilým karcinomem hrdla děložního ozařovaných s paliativním záměrem byl pozorován efekt na zmírnění symptomů v 69,2 % pacientek a bylo dosaženo signifikantně delšího přežití při aplikaci vyšší dávky záření – po aplikaci 56–60 Gy byl pozorován PFS 10,9 měsíce, OS 17,3 měsíce, po aplikaci 8–38 Gy činil PFS 3,0 měsíce a OS 3,0 měsíce. Toxicita léčby byla ve všech souborech nízká a dobře zvládnutelná: vážnější stupně akutní toxicity (G3–4 dle kritérií RTOG) byly pozorovány do 10,3 % u pacientů ozařovaných na oblast primárního plicního tumoru, do 4,4 % u pacientů při radioterapii kostních metastáz a do 7,7 % ve skupině pacientek paliativně ozařovaných pro karcinom hrdla děložního. Pozdní toxicita G3–4 nebyla v našich souborech zaznamenána. Do budoucna je výzvou další výzkum prediktivních faktorů a prognostických modelů očekávané délky života a jejich začlenění do klinické praxe tak, aby léčebné postupy v paliativní péči byly určovány podle robustnějších evidence-based postupů k zajištění optimálního přínosu pro pacienty.

LITERATURA

1. Šlampa P, Petera J, et al. Radiační onkologie. Praha: Galén, 2007; 171–187, 377–389.
2. Rodrigues G, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Practical Radiation Oncology* 2011; 1(2): 60–71. doi: 10.1016/j.prro.2011.01.005
3. Moeller B, et al. Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018; 8(4): 245–250. doi: 10.1016/j.prro.2018.02.009.
4. Lutz S, et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2011; 79(4): 965–976, 2011. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026.

5. Lutz S, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017; 7 (1): 4–12. doi: 10.1016/j.prro.2016.08.001.
6. Cibula D, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28(4): 641–655. doi: 10.1007/s00428–018–2362–9.
7. Národní radiologické standardy – radiační onkologie. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2/2016, Praha 2016.
8. Modrá kniha České onkologické společnosti, 26. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav 2020.
9. Sochor M, Sláma O, Loučka M. Časná integrace paliativní péče do standardní onkologické péče – benefit, li-

mitace, bariéry a druhy paliativní péče. *Klin Onkol* 2015; 28(3): 171–176.

10. Osman H, Shrestha S, Temin S, et al. Palliative Care in the Global Setting: ASCO Resource-Stratified Practice Guideline. *J Glob Oncol*. 2018; 4: 1–24. doi: 10.1200/JGO.18.00026.
11. Von Roenn JH, Temel J. The Integration of Palliative Care and Oncology: the Evidence. *Oncology (Williston Park)*. 2011; 25(13): 1258–60, 1262, 1264–5.
12. Krupa P. Jak zvládnout nežádoucí účinky radioterapie. *Onkologie* 2020; 14(Suppl.C): 24–29.
13. Liščák R, et al. Radiochirurgie gama nožem. Praha: Grada Publishing, 2009: 239 s.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz