

## PRVA ZAPAŽANJA O REŽIMU »SPLIT COURSE« U RADIOTERAPIJI MALIGNOMA

Budihna, M., J, Škrk, P. Fras

### Uvod

UDK 615.849.2

Radioterapija »split course« jeste oblik periodičkog tretiranja, podeljen u dve ili više faza koje su medjusobno odvojene vremenskim intervalom. Teoretički bazira na razlikama u kinetici ćelijskih populacija između normalnog i malignog tkiva (1, 2, 8).

Obnavljanje normalnog tkiva kontrolišu homeostatski mehanizmi i produkti raspadajućih ćelija. Nasuprot tome, raščenje tumora ne kontrolišu ni homeostatski mehanizmi ni produkti raspada povredjenih ćelija (8). Ćelijski ciklusi malignih ćelija duži su od normalnih i mogu trajati čak nekoliko meseci. Zračenje sa dozama od 3000—4000 rad može ustaviti deobu malignih ćelija čak za nekoliko sedmica. Trajanje blokade ćelijske deobe zavisi od dužine ćelijskog ciklusa i od primljene doze (2, 3, 4). U pauzama normalno tkivo ozdravi, ako nije bilo i suviše povredjeno. Oksigenirane tumorske ćelije propadaju za vreme zračenja, na njihovo mesto uraščuju kapilare i dovode kiseonik u predele koji su bili ranije hipoksički ili anoksički (4, 7, 12, 13). Na takav način postaju delovi tumora koji su bili ranije rezistentni radiosenzitivni, jer je poznato da može molekularni kiseonik 2—3 puta povećati osetljivost na zračenje (13, 14).

Na Onkološkom institutu u Ljubljani počeli smo primenjivati režim »split course« u novembru 1967. godine. Cilj ove retrogradne studije jeste prikazivanje naših prvih utisaka o zračenju bolesnika sa tim režimom.

### Material i metoda

U razdoblju od novembra 1967. do decembra 1968. zračili smo po režimu »split course« 39 bolesnika sa karcinomom u predelu glave i vrata, probavnog, respiratornog i uropoetskog trakta, a takodje i tumore centralnog nervnog sistema. Bolesnici, koje smo odabrali za taj režim, morali su

**Zahvaljujemo se prof. dr. B. Ravnihar za koristne nasvete in vsem ostalim, ki so omogočili nastanek tega dela.**

ispunjavati bar jedan od navedenih kriterijuma: visoku starost, slabo opšte stanje, lokalno ili regionalno veoma uznapredovali tumor. Najčešće smo odabrali zračenje sa podeljenom dozom zbog uznapredovalog tumora. Svi su tumori bili citološki ili histološki verificirani. Izuzetak je predstavljao jedan karcinom bronha i jedan karcinom želuca. Sve bolesnike zračili smo telekobaltom. Dnevna doza bila je obično 200 rad, samo katkada manja. Zračili smo šest puta sedmično. Zračenje smo prekidali kod tumorske doze 3000–3600 rada. Posle prekida u trajanju od tri sedmice, zračenje smo nastavljali na isti način. Merilo uspeha terapije bilo je trajanje remisije. Trajanje remisije po završenom zračenju izražavali smo brojem punih meseci, koji su protekli od zadnjeg dana zračenja do datuma kada smo prvi put klinički ustanovili progres. Bolesnike smo posmatrali od tri meseca do jedne godine.

Lokalizacija malignona	Broj primera	Remisija		
		bez remisije	manje od 3 meseca	više od 3 meseca
Glava i vrat	22	5	4	13
Jednjak	2	0	2	0
Želudac	3	1	2	0
Debelo crevo	3	1	0	2
Bronhus	5	4	0	1
Mokraćni mehur	2	0	0	2
Centralni živčani sistem	2	0	0	2
Ukupno	39	11	8	20

### Rezultati

Pregled rezultata terapije prikazan je u tabeli. Kod 11 bolesnika nismo postigli remisiju ni u trajanju od jednog meseca. Medju bolesnicima sa karcinomom u predelu vrata i glave bilo je 5 slučajeva kod kojih posle završenog zračenja nije bio zapažen nikakav uspeh. Kod 4 bolesnika tumor se smanjio za vreme prvog dela zračenja i odmah posle zračenja, no počeo je rasti za vreme prekida zračenja. Samo kod jednog bolesnika nismo primetili nikakvog smanjenja tumora. Sva četiri bolesnika imali su veoma uznapredovale tumore koji su se širili u okolna tkiva. Kod petog bolesnika, kod kojeg nismo imali nikakvog uspeha, bio je zračen recidiv posle prethodnog zračenja i operacije. Svih pet bolesnika samovoljno je produžilo odmor od jedne do tri i po sedmice. Bez remisije su bili po jedan bolesnik sa karcinomom želuca i čmara i četiri bolesnika sa karcinomom bronha. Ovi bolesnici bili su u veoma lošoj fizičkoj kondiciji sa jako uznapredovalim tumorom. Kod svih je bila indicirana samo palijacija, jer su tri bolesnika sa karcinomom bronhusa umrla pre drugog dela zračenja, a jedan je umro u prvom mesecu posle završenog zračenja.

Kod osam bolesnika je remisija trajala samo kratko vreme, manje nego tri meseca. Bolesnici su bili u lošoj fizičkoj kondiciji sa veoma uznapredovalim tumorom i kod njih nismo ni očekivali neki veći terapijski uspeh.

Kod 20 bolesnika remisija trajala je više nego tri meseca.

## Diskusija

Poznato je iz literature da je »split course« radioterapija bar toliko uspešna kao kontinuirana (6, 7, 8, 9). Na osnovu obrade našeg materijala naravno to još nismo zaključili, jer je broj slučajeva premalen te isuviše nehomogen, a vreme promatranja isuviše kratko.

No, zapazili smo neka klinička preimućstva takvog režima. Bolesnici podnose radioterapiju daleko bolje, ako ju podelimo u dva dela. Radiomukoziti, kao što su stomatit, ezofagit, cistit obično su isčezavali za vreme prekida. Imamo utisak da se je smanjio i broj onih oboljenja koja se javljaju kao posledica reakcije zračenja npr.: pothranjenost, bronhopneumonija, eksikacija. Opšta kondicija bolesnika, njihov krvni status, duševno stanje bili su znatno bolji kada su se vraćali na drugi deo zračenja. U predahu smanjio se tumor, a i tegobe koje su proizlazile neposredno iz njega. Ta zapažanja su u saglasnosti sa navodima literature (8, 10, 11, 15, 16, 17). Ipak, zapazili smo da u slučajevima kada je bio slab regres posle prvog dela zračenja i drugi deo nije bio efikasan. Smatramo da tu činjenicu možemo koristiti kao uputstvo kod daljeg postupka lečenja. Tako možemo npr. slabšnim bolesnicima uštediti dalje zračenje koje je nepotrebno, ako je tumor bio rezistentan ili obrnuto, ako je tumor bio senzibilan i pri kraju odmora ustanovimo da je postao tehnički operabilan, te nastavljamo lečenje sa operacijom. Izlečenje normalnog tkiva u pauzi omogućuje primenu većih polja ili pak primenu većih tumorskih doza. Možda bi mogao biti kod neuspešnih primera uspeh nešto veći, ako bismo omogućili tumorskoj stromi viši stepen oporavka sa nižom dnevnom dozom ali sa uključivanjem većeg broja predaha u toku celokupnog zračenja. Iskustvo pokazuje, da kod primenjene sheme zračenja, trajanje prekida ne sme biti duže od 3—4 sedmice, inače dolazi do progresa, naročito kod brzorastućih tumora, gde je kraća pauza bezbednija.

Smatramo da je režim »split course« podesan za slabšaše bolesnike i uznapredovale tumore. Njegovu shemu treba je podešavati prema prirodi tumora i fizičkom stanju bolesnika.

## S a d r ž a j

Radioterapija »split course« je oblik periodičkog tretiranja malignih tumora, podeljenog u dve ili više faza, koje su međusobno odvojene sa vremenskim razmakom. Teoretički bazira na razlikama u kinetici ćelijske populacije medju normalnim i malignim tkivom.

Prikazani su prvi rezultati tretiranja malignih tumora različitog porekla sa podeljenom dozom kod 39 pacijenata. Dnevna primenjena doza bila je 200 rada kod totalne doze 6000—7200 rad. Ukupno tretiranje bilo je podeljeno u dve polovine sa razmakom od tri sedmice. Većina bolesnika bila je u godinama i sa uznapredovalim tumorskim raščćenjem. Vreme promatranja bilo je od tri meseca do jedne godine posle završenog tretiranja.

U predahu radiomorbidnost je prestala, opšta kondicija, krvna slika i duševno stanje veoma su se poboljšali. Zbog toga su bolesnici lakše podnosili drugi deo zračenja, nego kad bi ga podnosili bez pauze. Progredijence tumora za vreme tronedeljnog predaha nismo zapažali.

## Summary

The split-course technique is a form of periodic radiation therapy, divided into two or more phases with a rest period (healing phase) inbetween. This technique is based on the theoretical differences in cell population kinetics in normal and malignant tissues.

The initial impression of our results of split-course therapy in thirty-nine malignant tumors of various origin is described. The daily dose consisted of 200 rads for a total dose of 6000—7200 rads. The entire treatment course was divided into two parts with an intervening three week rest period. The majority of patients were elderly and demonstrated advanced tumor growth. The observation period ranged from three months to one year following completion of therapy.

During the resting phase radiation morbidity regressed and general haematologic and psychic condition were improved. The patients tolerated split-course therapy better than conventional continued course irradiation without the resting phase. No progress of tumor growth was observed during the rest period.

## Literatura

1. Sambrook, D. K., Theoretical Aspects of Dose-time Factors in Radiotherapy Technique. Part II.—Time Factors, *Clin. Radiol.*, 14 (1963):433.
2. Lamerton, L. F., Radiation Biology and Cell Population Kinetics. (The Tenth Douglas Lea Memorial Lecture), *Phys. in Med. Biol.* 13 (1968):1.
3. Fowler, J. F., Biological Foundation of Radiotherapy. Progress in Radiology. Proc. XI. Intern. Congress Radiol., 22—28 September 1965, Vol. I., Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967.
4. Van Putten, L. M., and Kallman, R. F.: Oxygenation Status of a Transplantable Tumor During Fractionated Radiation Therapy. *J. Nat. Cancer Inst.* 40 (1968):441
5. Cater, D. B., and Silver, I. A., Quantitative Measurements of Oxygen Tension in Normal Tissues and in the Tumors of Patients before and after Radiotherapy. *Acta Radiol.* 53 (1960):233.
6. Scanlon, P. W., The Effect of Mitotic Suppression and Recovery after Irradiation on Time-dose Relationships and Application of this Effect to Clinical Radiation Therapy. *Amer. J. Roentgenol.* 81 (1959): 33.
7. Holsti, L. R., Taksinen, P. J., Effect of unplanned Interruption of Radiation Therapy: A Retrospective Survey. *Acta Radiol. Ther.* 2 (1964):365.
8. Holsti, L. R., Clinical Experiences With Split-Course Radiotherapy: A Randomized Clinical Trial., *Radiology* 92 (1969):591.
9. Zuppinger, A., Die Röntgenbehandlung der Pharynx und Larynx-tumoren. *Strahlentherapie* 74 (1944):392.
10. Scalon, P. W., Split-dose Radiotherapy. Progress in Clinical Cancer, Edit. by Ariel, J., Grune-Stratton, New York, 1966, Vol. II:143-163.
11. Holsti, L. R., Split-course Radiotherapy of Cancer, *Acta Radiol. Ther.* 6 (1967):313.
12. Badib., A. O. and Webster, J. H., Changes in Tumor Oxygen Tension During Radiation Therapy. *Acta Radiol. Ther.* 8 (1969):247.
13. Rubin, Ph. and Casarett, G. W., Clinical Radiation Pathology. W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1968:24, 25, 26.
14. Fletcher, G. H., Textbook of Radiotherapy, General Consideration: Radiation Biology: A Basis of Radiotherapy, by Suit, H. D. Lea-Febiger, Philadelphia, 1966
15. Sambrook, D. K., Split-course Radiation Therapy in Malignant Tumors. *Amer. J. Roentgenol.* 91 (1964):37.
16. Scanlon, P. W., Devine, K. D., Woolner, L. B., and McBean, J. B., Cancer of the Tonsil: 131 Patients Treated in the II Years Period 1950 through 1960. *Amer. J. Roentgenol.* 100 (1967):894.
17. Scanlon, P. W., Rhode, R. E. Jr., Woolner, L. B., Devine, K. D., and McBean, J. B., Cancer of the Nasopharynx: 142 Patients in the II Year Period 1950—1960. *Amer. J. Roentgenol.* 99 (1967): 313.