

**Originalni rad**

**ACTA FAC.MED.NAISS. 2002; 19 (1), 32-38**

Milan Radović, Dragoslav Đorđević,  
Đorđe Živković, Milan Rančić, Jadrana Dukić,  
Spasenije Radulović, Slavica Golubović,  
Grozdana Pejović

Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu  
Knez selo

# **POREMEĆAJ PLUĆNE FUNKCIJE U BOLESNIKA OBOLELIH OD RAZLIČITIH TIPOVA KARCINOM BRONHA LEČENIH RADIOTERAPIJOM**

## **UVOD**

Neželjena dejstva radioterapije (RT) u tretmanu onkoloških bolesnika, se zasnivaju na njenom farmakološkom efektu koji pogađa ne samo maligne, već i zdrave ćelije ljudskog organizma sa brzim ritmom deljenja. Nakon kumulativnih doza iradijacije na plućima, dolazi do parenhimskih oštećenja u vidu hronične intersticijalne pneumonije, koju prati progresivna dispnea, restriktivni respiratorni sindrom i posleđna plućna fibroza. Uzrok nastanka ovih promena nije poznat, ali se najverovatnije zasniva na poremećaju sistema oksidant/antioksidant (1,2). U početnom stadijumu ovog procesa, na radiografiji pluća postoje makro i mikronodularne promene, dok se histološki nalazi nekroza pneumocita tip 1 sa proliferacijom pneumocita tip 2 uz pojačano prisustvo alveolarnih makrofaga. U daljem toku, dolazi do taloženja kolagena u alveolarnim septama i prostorima, što vremenom dovodi do fibroze plućnog parenhima. (1,3). Na taj način, prve promene u plućima nastaju u periodu od četiri do sedam sedmica od završenog tretmana, u formi pneumonitisa. Nakon tog perioda dolazi do značajnijih restriktivnih promena u plućnoj ventilaciji (pad vitalnog kapaciteta (VC) i forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV1), normalna vrednost Tiffnaux indeksa (VC/FEV1%), smanjenje vrednosti intratorakalnog gasnog volumena (IGV) i totalnog plućnog kapaciteta (TLC), sa daljim padom vrednosti plućnih volumena, smanjenjem difuzijskog kapaciteta za ugljen-monoksid (TLco) i pojavom arterijske hipoksemije pri fizičkom naporu u periodu od šestog do dvanaestog meseca, a nakon tog perioda i do pada vrednosti plućne kompliance (1,4). Navedene promene su ireverzibilne, uz mogućnost daljeg pogoršanja funkcije pluća i razvoja sekundarnog opstruktivnog respiratornog sindroma.

U zavisnosti od zapremine zahvaćenog plućnog tkiva i kvaliteta rendgenskih zraka, do ovih promena dovodi iradijacija iznad 60Gy telesne doze, ili više od 30cGy na minut. Faktori rizika postoje kod osoba starijih od 70 godina, pušača, hronične opstruktivne bolesti pluća, kiseonice terapije u visokim dozama kao i kombinovane antineoplastične terapije (5).

## **CILJ RADA**

Utvrđiti i oceniti poremećaj plućne funkcije u bolesnika obolelih od različitih tipova karcinoma bronha lečenih radioterapijom, sagledavanjem i analizom rezultata spirometrijskog, pletizmografskog i difuzijskog testiranja, kao i vrednosti parcijalnih pritiska respiracijskih gasova u arterijskoj krvi.

## **MATERIJAL I METOD RADA**

Ispitivanjem plućne funkcije (spirometrija, te-lesna pletizmografija, difuzija-"single breath" tehnika, i određivanje vrednosti respiracijskih gasova u perifernoj arterijskoj krvi) je obuhvaćeno 30 bolesnika sa inoperabilnim karcinomom bronha-14 sa mikrocelularnim (SCLC) i 16 sa nemikrocelularnim karcinomom bronha (NSCLC), u različitim stadiju-mima bolesti koji su u periodu septembar 1996-januar 1999.g., tretirani RT u prosečnoj dozi od 60 Gy ukupne telesne doze u 30 dnevnih seansi sa vikend pauzom, tehnikom zračenja "dva suprotna polja". Bolesnici sa SCLC su ranije tretirani i hemi-oterapijom sa etopozidom (VP-16) i cis-platinom (CDDP) (EP protokol-VP-16, 60 mg/m<sup>2</sup>, 1.-4. dan i CDDP, 40 mg/m<sup>2</sup>, 1.-4. dan), u tri terapijska ciklusa i postigli kompletan klinički i radiološki terapijski odgovor. Ispitivanje plućne funkcije je vršeno pre početka RT i u toku pete sedmice od poslednje seanse.

U cilju definisanja homogenih grupa bolesnika, kao i potvrde zavisnosti očekivanog poremećaja plućne funkcije od sprovedenog onkološkog

Tabela 1. Prisustvo određenih simptoma u bolesnika sa karcinomom bronha pre radioterapije

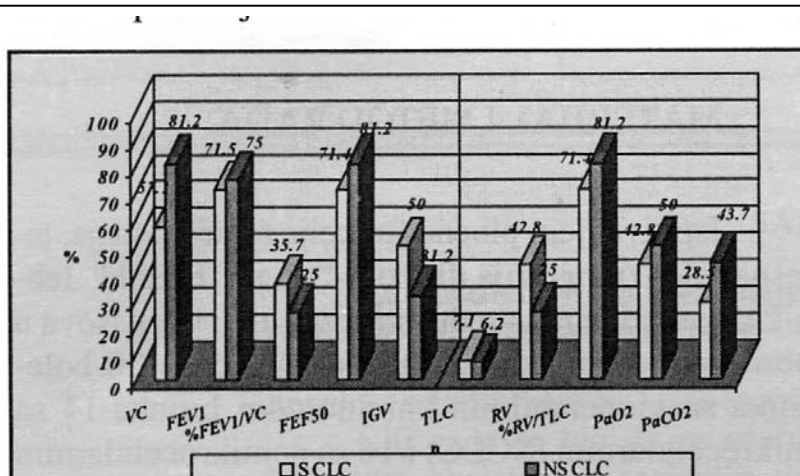
Simptomi	SCLC (n=14)		NSCLC (n=16)		Svega (n=30)		t	p
	n	%	n	%	n	%		
Kašalj	6	42,8	8	50,0	14	46,6	0,39	-
Dispnea	5	35,7	8	50,0	13	43,3	0,78	-
Wheezing	5	35,7	7	43,7	12	40,0	0,44	-
Tuberkuloza	2	14,2	4	25,0	6	20,0	0,73	-
Pušenje	12	85,7	15	93,7	27	90,0	0,72	-

tretmana, izvršeno je dopunsko testiranje jednog broja za ovo ispitivanje validnih kliničkih parametara (tabela 1.), kao i polaznih vrednosti svih parametara plućne funkcije (apsolutnih i relativnih) testiranih bolesnika u obe ispitivane grupe i tom prilikom nisu uočene statističke značajne razlike između istih.

U istom cilju izvršeno je i dopunsko testiranje polaznih vrednosti značajnijih parametara plućne funkcije (I merenje) bolesnika u obe grupe, u odnosu na broj patoloških vrednosti navedenih parametara, definisanih prema tabličnim kriterijumima Evropskog Respiratornog Društva (ERS) (6) (dijagrami). Vrednosti transfer-faktora pluća, korigovane su u odnosu na vrednost serumskog hemoglobina u trenutku ispitivanja.

Page Break

RE  
Pro  
tip neoplaz  
16 bol. sa  
15(93,7%)  
= 1,25 ± 1  
8(57,1%) b  
parametara  
kliničkih p  
Nakon izvi  
vidu pada  
difuzije za  
gasnog vo  
sred

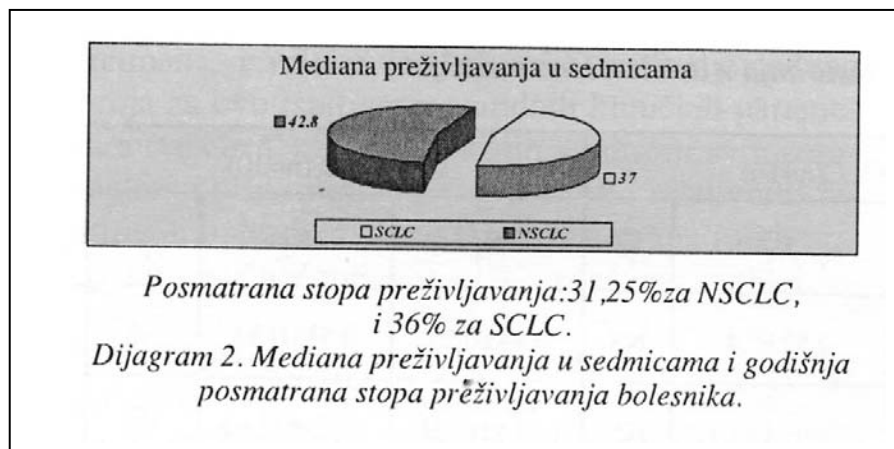


a patohistološki (PH) (21,5%) žena) i II od bili pušači, odnosno do/godina je bio p/y lesti (5(31,25%)), a znih vrednosti svih odsustva određenih snika.

e na nivou difuzije u (<0,01) i koeficijenta osti intratorakalnog o signifikantan pad

Tabela 3. Rezultati pletizmografskih testiranja u dva izvršena merenja

Telesna pletizmografija	SCLC (n=14)			NSCLC (n=16)			UKUPNO (n=30)		
	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	p	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	p	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	p
Raw (kPa)	0,45 ± 0,21	0,51 ± 0,24	NS	0,43 ± 0,23	0,52 ± 0,4	NS	0,44 ± 0,22	0,51 ± 0,34	NS



Zbirnim sagledavanjem vrednosti parametara plućne funkcije nevezano za PH tip karcinoma bronha bila je prisutna i visoka statistička značajnost razlika srednjih vrednosti: TLCOcoSB ( $p < 0,001$ ), TLCOc/VA ( $p < 0,01$ ), dok su signifikantne razlike u srednjim vrednostima vitalnog kapaciteta-VC ( $p < 0,05$ ), forsiranog vitalnog kapaciteta FVC ( $p < 0,05$ ) i IGV ( $p < 0,05$ ), registrovane samo u domenu relativnih vrednosti parametara plućne funkcije (tabela 2, 3 i 4).

Iako nisu registrovane značajnije promene u vrednostima respiracijskih gasova, poslednje merenje je ukazalo kod 6(42,8%) bolesnika sa SCLC laku hipoksemiju, a kod 4(28,5%) laku hiperkapniju, dok je 5(31,2%) bolesnika sa NSCLC imalo laku, 2(12,5%) bolesnika srednje tešku hipoksemiju i 6(37,5%) laku hiperkapniju.

Praćenjem terapijskog odgovora ispitivanih bolesnika, ukupan odgovor na primenjeno lečenje (klinički i radiološki) je registrovan kod 6(42,8%) bolesnika sa SCLC. odnosno kod 8(50%) bolesnika sa NSCLC. Kompletan odgovor imalo je 2(14%) bolesnika sa SCLC, odnosno 2(12,5%) bolesnika sa NSCLC, parcijalni odgovor 4(29%) bolesnika sa SCLC, tj. 6(37,5%) bolesnika sa NSCLC. Ukupan terapijski odgovor kod svih bolesnika nevezano za PH tip neoplazme registrovan je kod 14(46,6%) bolesnika. Posmatrana stopa preživljavanja bolesnika u odnosu na PH tip karcinoma bronha, kao i mediana preživljavanja prikazana je na dijagramu 2.

## DISKUSIJA

Poremećaj plućne funkcije kod bolesnika obojelih od karcinoma bronha, najčešće nastaje u vidu opstruktivnih i restriktivnih poremećaja plućne ventilacije, kao posledica određenih faktora rizika, dejstva malignog procesa, ali i kao efekat (neželjeno dejstvo) primenjenog onkološkog tretmana. Budući da pušenje cigareta kao najveći faktor rizika za nastanak karcinoma bronha dovodi do pojačane sekrecije u respiratornim putevima i smanjuje sposobnost organizma za njihovim "čišćenjem", neizbežno se povećava mogućnost za razvoj hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). S druge strane, povećanje intrapulmonalnog mrtvog prostora, koje nastaje stvaranjem i širenjem kancerskog tkiva dovodi do restriktivnih poremećaja plućne ventilacije, tako da praćenjem efekata onkološke terapije i otkrivanjem neželjenih dejstava iste, testovi disajne funkcije sa jedne strane pružaju uvid u stanje prohodnosti velikih disajnih puteva, a sa druge strane preko plućnih volumena i difuzije ukazuju na parenhimska oštećenja pluća, kao posledicu primenjivanih lečenja, što smo pokušali i da dokažemo (2,7).

U našem istraživanju, kod bolesnika sa SCLC i NSCLC lečenih radioterapijom utvrđen je statistički značajan poremećaj plućne funkcije na nivou difuzije u vidu pada vrednosti transfer-faktora za ugljenmonoksid, odnosno kapaciteta difuzije (TLCOcoSB) i koeficijenta difuzije (TLCOc/VA) kod bolesnika sa SCLC sa prosečnom srednjom vrednošću TLCOcoSB =  $5,11 \pm 1,41$  mmol/min/kPa, što je ispod 60% od normiranih vrednosti i ukazuje na patološki poremećaj difuzije preko alveolokapilarne membrane. U istoj grupi bolesnika registrovan je i signifikantan pad IGV ( $p < 0,05$ ), ali sa srednjom vrednošću drugog merenja koja je izvan patoloških u odnosu na normirane CECA vrednosti što se potvrđuje i u radovima Matson-a i De Creamux-a (8,9). Kod bolesnika sa NSCLC je takođe prisutno signifikantno smanjenje transfer faktora za ugljenmonoksid sa srednjom vrednošću po završenoj radioterapiji od TLCOcoSB =  $5,0 \pm 1,55$  mmol/min/kPa što je takođe u domenu patoloških oštećenja difuzije u odnosu na normirane vrednosti, slično rezultatima Abratt-a(10).

Zbirnim sagledavanjem srednjih vrednosti parametara plućne funkcije kod istih bolesnika nevezano za PH tip neoplazme utvrđena je visoka signifikantnost oštećenja difuzije sa sniženim vrednostima svih transfer faktora što odgovara i nalazima Abratt-a, Bali i Choi-a. (10,11,12). Značajan pad relativnih vrednosti VC,IGV i FVC, koje smo dobili na nivou svih ispitanika nevezano za PH tip kancera posledica su nesavršenosti korišćenih referentnih vrednosti (CECA),obzirom da bi stvarni signifikantan pad vrednosti ovih parametara trebao da bude registrovan i u domenu apsolutnih vrednosti.

Praćenjem vrednosti parcijalnih pritisaka respiracijskih gasova u arterijskoj krvi, nisu registrovani značajniji poremećaji istih, što je i očekivano obzirom da najčešće nastaju nakon 12 meseci od završenog tretmana, mada je prolazna hipoksemija kod pojedinih bolesnika rezultat akutne miješane hipoksije koja nastaje kao posledica reakcije koštane srži na iradijaciju (13).

U odnosu na ishod onkološkog tretmana,bolesnici sa NSCLC su pokazali bolji ukupni odgovor na radioterapiju, dok su bolesnici sa SCLC imali duže preživljavanje, stoje i posledica kombinovanih modaliteta lečenja za razliku od bolesnika sa NSCLC (4).

### ZAKLJUČAK

Radioterapija u našem istraživanju dovodi do statistički značajnog, patološkog oštećenja difuzije kod bolesnika sa karcinomom bronha nevezano za patohistološki tip istog u vidu signifikantnog pada srednjih vrednosti transfer faktora (kapaciteta i koeficijenta difuzije za ugljen-monoksid), kao i nesignifikantnim poremećajima u gasnoj razmeni što predstavlja značajno ograničenje u pogledu primenjenih doza i toksičnosti onkološkog tretmana. Testovi disajne funkcije pružaju uvid u izmenjene fizičke mogućnosti bolesnika tokom i nakon radioterapije, što ih čini nezamenljivom metodom u objektivnom praćenju terapijskog odgovora.

### LITERATURA

1. Stover, E. D. (1993). Pulmonary Toxicity, in De Vita, T. V., Principles and practice of Oncology, 4 ed., J.B. Lipincott Co., Philadelphia, 2362-2369.
2. Rebić, P. (1994). Ispitivanje disajne funkcije i karcinom pluća, u Karcinom bronha - teorije i iskustva, Zbornik radova sa edukativnog seminara o karcinomu bronha, Beograd, 1993, 67-68.
3. Stanić, B. (1994). Toksičnost hemioterapije, u Karcinom bronha - teorija i iskustva, Zbornik radova sa edukativnog seminara o karcinomu bronha, Beograd, 1993, 58-62.
4. Travis, D. W., Travis, B. L., Devesa, S. S., (1995), Lung cancer, Cancer, 75 (Suppl. 1) : 191-202.
5. Segavva, Y., Takigawa, N., Kataoka, M., Takata, I., (1997). Risk factors for development of radiation pneumonitis following radiation therapy with or without chemotherapy for lung cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 39(1); 91-98.
6. Siafakas, N. M., Vormeire, P., et al. (1995). Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD),-ERS consensus statement, EurRespJ, 8: 1398-1420.
7. Slavin, J. D., Friedman, N. C, Spencer, R. P., (1993). Radiation effects on pulmonary ventilation and perfusion, Clin Nucl Med., 18(1) : 81-82.
8. Matson, K., Holsti, L. R., (1987). Radiation pneumonitis and fibrosis following split-course RT for lung cancer, Acta Oncologica, 26(3);: 193-196.
9. De Cremoux, Baldevron, P., et al. (1987). Respiratory' sequelae after alternated chemotherapy and radio-therapy for small cell anaplastic cancer, Bull Cancer, Paris, 74(5);:575-580.
10. Abratt, R. P., Wilcox, P. A., (1995). The effect of irradiation on lung function and perfusion in patient with lung cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 31 (4) : 912-915.
11. Bali, D. L., (1989). The late effect of radical RT for lung cancer on pulmonary function, Australas Radiology, 29(2);: 130-134.
12. Choi, N. C, Kanarek, D. J., (1994). Toxicity of thoracic radiotherapy on pulmonary function in lung cancer, Lung Cancer 10 (Suppl. 1): 219-230.
13. Sasai. K., Ono, K., Hiraoka, M., et al., (1989). Effect of arterial oxygen content on the results of radiation therapy for bronchogenic carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 16: 1447-1481.