

## Originalni rad

ACTA FAC.MED.NAISS.2002; 19(1), 45-52

Rančić H. Milas<sup>1</sup>, Bošnjaković Petar<sup>2</sup>,  
Dragoslav Đorđević<sup>1</sup>, Ivana Stanković<sup>1</sup>,  
Lidija Ristić<sup>1</sup>, Snežana Rančić<sup>1</sup>,  
Marina Čekić<sup>1</sup>, Đorđe Živković<sup>1</sup>, Tatjana Pejčić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Niš

<sup>2</sup>Institut za radiologiju,  
Klinički centar Niš

# TRETMAN SINDROMA VENE CAVE SUPERIOR U BOLESNIKA SA KARCINOMOM BRONHA

## UVOD

Sindrom vene cave superior (SVCS) predstavlja skup simptoma i znakova nastalih usled opstrukcije venske i limfne drenaže u gornjem delu grudnog koša, glave i vrata i gornjih ekstremiteta.

Kliničku sliku SVCS je prvi opisao William Hunter 1757. godine, kada je u većini slučajeva predstavljala posledicu tuberkuloznih medijastini-tisa i luetične aneurizme ascendentnog dela aorte, a samo 37% je bila uzrokovana malignom bolešću. Savremena istraživanja pokazuju da je u približno 95% slučajeva SVCS, odgovoran maligni proces u toraksu, i to u 85-90% bronhogeni karcinom. Sekundarna opstrukcija VCS kod malignih oboljenja rezultat je najčešće direktne invazije od strane tumora (u 68% slučajeva), ili spoljne ili unutrašnje kompresije, ili su u pitanju oba mehanizma. Težina kliničke slike zavisi od brzine njenog nastanka i od anatomskog mesta opstrukcije. Terapija zavisi od uzroka opstrukcije i težine simptoma i zahteva multimodalni pristup sa neiz-vesnim terapijskim uspehom. Uobičajen tretman izbora u S VCS je radio i/ili hemioterapija. Kako su ovi bolesnici u preterminalnom stanju masivan hirurški zahvat u njihovom daljem lečenju je odbačen. Zato se pristupa minimalno invazivnom tretmanu u vidu perkutane interventne tehnike endovaskularnog stentiranja.

Citostatska hemioterapija predstavlja tretman izbora u lečenju hemiosenzitivnih tumora kao što su mikrocelularni karcinom i limfom. Ukoliko je opstrukcija VCS uzrokovana tumorom koji nije hemiosenzitivan, primenjuje se radioterapija, samostalno ili u kombinaciji sa hemioterapijom.

## CILJ RADA

Cilj rada je evaluacija rezultata multimodal-nog tretmana bolesnika obolelih od karcinoma bronha sa razvijenim SVCS, kao i prikaz urgentne pri-mene stenta, kao dopunske metode lečenja.

## MATERIJAL I METODE RADA

U cilju sagledavanja učestalosti i načina ispo-ljavanja ovog sindroma, kao i efekata primenjenog lečenja, retrospektivno su analizirani klinički podaci 1071 bolesnika sa neoplazmama pluća, lečenih u periodu 1994-1998.god. u Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu, Knez Selo.

Bolesnici sa SVCS razvrstani su u odnosu na pol i godine starosti, patohistološki tip tumora, kao i u odnosu na vrstu i efekte primenjenog lečenja.

U odnosu na patohistološki tip karcinoma bronha, bolesnici su podeljeni u tri grupe: 1) sa mikrocelularnim karcinomom bronha (SCLC), 2) sa ne-mikrocelularnim karcinomom bronha (NSCLC), 3) i ostalo. Posebne terapijske grupe su bolesnici koji su podvrgnuti 1) hemioterapiji (HT), 2) radioterapiji (RT) ili 3) kombinovanoj HT/RT. Radioterapija je sprovedena kao palijativna RT iz dva suprotna polja sa

prosečnom tumorskom dozom od 20-30 Gy. Od hemioterapijskih protokola za NSCLC korišćen je CAP protokol (ciklofosfamid 400 mg/m<sup>2</sup> 1. dan, adriamicin 40 mg/m<sup>2</sup> 1. dan, cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) i MVP protokol (mitomicin 8 mg/m<sup>2</sup> 1. dan, vinblastin 10 mg 1. dan, cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> 2. dan). Kod SCLC korišćen je CAV protokol (ciklofosfamid 700mg/m<sup>2</sup> 1. dan, adriamicin 50mg/m<sup>2</sup> 1. dan, vinkristin 1,4 mg/m<sup>2</sup>-maksimalno 2 mg 1. dan) i EP protokol(VP 16-100 mg/m<sup>2</sup>1-3. dana i cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> 1. dan).

U pogledu terapijskog odgovora pacijenti su razvrstani u tri grupe: 1. Sa kompletnim odgovorom (CR), 2. sa parcijalnim odgovorom (PR) i 3. bez promene (NC) i progresija bolesti (PD). (1)

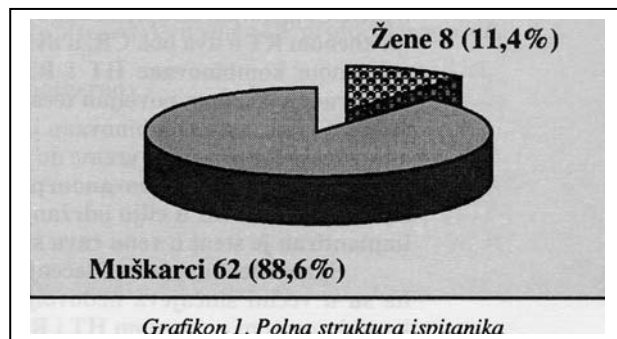
Posebno je analizirano prosečno vreme do progresije bolesti, kao i letalni ishod u toku inicijalnog tretmana. U cilju konsolidacije primenjenog lečenja kod jednog pacijenta je primenjena aplikacija stenta u VCS.

## REZULTATI

Retrospektivnom analizom kliničkih podataka obuhvaćen je 1071 bolesnik sa neoplazmama pluća, lečenih u periodu 1994 - 1998. godine u Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu, Knez Selo. Znaci SVCS su postojali kod 70 (6,54%) bolesnika, odnosno kod 62 muškarca i 8 žena (tabela 1 i grafikon 1).

*Tabela 1. Učestalost SVCS u ispitivanoj populaciji pacijenata sa karcinomom bronha*

Godina	Broj pacijenata	Broj sa SVCS	%
1994	196	10	5,10
1995	208	14	6,73
1996	230	12	5,22
1997	235	20	8,51
1998	202	14	6,93
Ukupno	1071	70	6,54



Prosečna starost ispitanika je 54,19± 12,88 godina.

Mikrocelularni karcinom je utvrđen kod najvećeg broja bolesnika (37,14%), a zatim nemikroce-lulami (27,14%). U 11,43% bolesnika nije utvrđen histološki tip tumora (tabela 2).

Tabelom 3 su prikazani rezultati tretmana SVCS u bolesnika sa SCLC. Hemioterapijom je lečeno 7 bolesnika, radioterapijom 4, a 15 je tretirano kombinovanom HT i RT. Kompletan odgovor je postignut kod jednog bolesnika na hemioterapiji i kod 4 kod kojih je primenjivana kombinacija HT i RT.

Tabela 2. Histološki tip tumora

SCLC	NSCLC		HP?	Medijastinalni	Metastatski	Karcinom traheje
	epidermoidni	15	8	13	1	3
26	adeno karcinom	2				
	anaplastični makrocelularni	1				
	adeno+epider	1				
	I	19				
37,14%	27,14%		11,43%	18,57%	1,43%	4,29%

Tabela 3. Rezultati tretmana SVCS u bolesnika sa SCLC

	HT	HT + RT	RT	I
CR	1 (3,8%)	4 (15,38%)		5 (19,2%)
PR	3 (11,5%)	7 (26,9%)	2 (7,7%)	12 (46,15%)
NC + PD	3 (11,5%)	4 (15,38%)	2 (7,7%)	9 (34,6%)
Z	7 (29,9%)	15 (57,7%)	4 (15,4%)	26

Tabela 4. Rezultati tretmana SVCS u bolesnika sa NSCLC

	RT	HT	HT + RT	Simptomatska	2
CR	2 (10,20%)		1 (5,30%)		3 (15,79%)
PR	2 (10,20%)	1 (5,30%)	1 (5,30%)		4 (21,05%)
NC + PD	6 (31,60%)	1 (5,30%)	4 (21,05%)	1 (5,30%)	12 (53,16%)
Z	10 (52,03%)	2 (10,53%)	6 (31,58%)	1 (5,30%)	19

Kod bolesnika sa NSCLC koji su prezentovali sliku SVCS primjenjivana je hemioterapija, radiot-erapija izolovano ili u kombinaciji, kao i simptomatska terapija. Povoljan klinički i radiološki odgovor utvrđeno je kod 38,89% bolesnika. Kompletan odgovor je postignut radioterapijom kod 2 bolesnika, a kombinacijom HT i RT kod jednog (tabela 4).

Tretman SVCS u bolesnika sa tumorom pluća nepoznate HP dijagnoze, tumorom medijastinuma i tumorom traheje prikazan je tabelom 5. Kod ovih bolesnika je primjenjivana RT i simptomatska terapija. Samo kod 2 bolesnika sa tumorom medijastinuma primenom RT postignut je CR.

Tabelom 6 prikazani su sumarni efekti pri-mene RT bez obzira na patohistološki tip tumora.

Kompletan odgovor je postignut kod 4 bolesnika, a stopa povoljnog odgovora iznosila je 46,88%.

Stopa povoljnog odgovora u tretmanu SVCS primenom kombinovane radio i hemioterapije iznosila je 61,9% (tabela 7).

Tabelom 8 prikazano je prosečno vreme do progresije bolesti. Najbolji rezultati zapaženi su u grupi bolesnika sa SCLC koji su tretirani kombinacijom HT i RT (5,9 meseci).

U toku inicijalnog tretmana registrovan je smrtni ishod kod jednog bolesnika lečenog hemiot-erapijom, 7 lečenih radioterapijom i kod 4 bolesnika koji su bili na simptomatskoj terapiji (tabela 9).

U cilju konsolidacije simptoma u jednom slučaju primenjena je aplikacija stenta.

*Tabela 5. Tretman SVCS u bolesnika sa tumorom pluća nepoznate histopatološke dijagnoze, tumorom medijastinuma i tumorom traheje*

	Medijastinum		HP?		Traheja	
	RT	Simpt.	RT	Simpt.	RT	Simpt.
CR	2	-	-	-	-	-
PR	4	-	3	-	<b>2</b>	-
NC+PD	5	2	4	1	1	-
<b>I</b>	11	2	7	1	3	-

*Tabela 6. Efekti primene radioterapije u tretmanu SVCS*

	CR	PR	NC+PD	Z
SCLC	-	2	2	4
NSCLC	2	2	6	10
Medijastinum	2	4	5	11
HP?	-	3	4	7
E	4 (12,50%)	11(34,38%)	17 (53,2%)	32
	15 (46,88%)			

*Tabela 7. Efekti primene hemio- i radioterapije u tretmanu SVCS*

	CR	PR	NC + PD	Z
SCLC	4	7	4	15
NSCLC	1	1	4	6
<b>I</b>	5 (23,80%)	8 (38,10%)	8 (38,10%)	21
	13 (61,90%)			

Tabela 8. Prosečno vreme do progresije bolesti

	CR + PR	HT		HT + RT		RT	
		n	t(m)	n	t(m)	n	t(m)
SCLC	17	4	4,2	11	5,9	2	2
NSCLC	7	1	1,3	2	3,4	4	3,9
Medijastinum	6	-	-	-	-	6	2,8
HP?	3	-	-	-	-	3	1,9

Tabela 9 Letalni ishod u toku inicijalnog tretmana

	n	HT	HT+RT	RT	Simpt.	I	%
SCLC	26	1	-	-	-	1	3,8
NSCLC	19	-	-	2	1	3	15,8
Medijastinum	13	-	-	3	2	5	38,7
HP?	8	-	-	2	1	3	37,5
Traheja	3	-	-	-	-	-	-
Z	70	1 (1,43%)	-	7 (10,00%)	4 (5,70%)	12	17,14

## PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica Ž. B. stara 65 god.

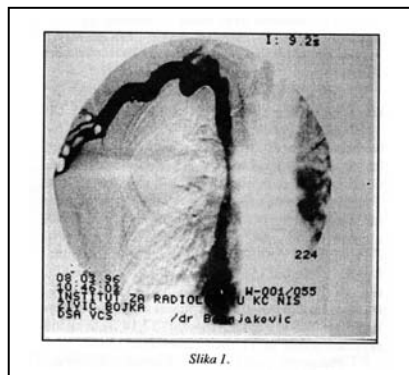
Primljena u bolnicu zbog gušenja, otežanog disanja, suvog kašlja, otoka lica i vrata, otežanog gutanja, malaksalosti, glavobolje i nesаницe. Prve tegobe počele 5 meseci pre aktuelne hospitalizacije. Zbog sumnje na plućni tumor podvrgnuta perku-tanoj iglenoj biopsiji pluća. Histološki verifikovan mikrocelularni karcinom bronha tipa "oat cell". U vreme dijagnoze bolesnica prezentovala znake SVCS. Primljena dva ciklusa HT ( cisplatin, eto-pozid ) uz redukciju znakova SVCS. U pripremi za treći ciklus HT verifikuje se progresija znakova SVCS (dispnea, disfagija, edem lica i vrata, nabrekle vratne vene, cijanoza, promuklost). Nad gornjom polovinom desnog hemitoraksa verifikuje se tmuo perkutorni zvuk i bronhijalno disanje. TA:140/80mmHg, fp:100/min. Osim naglašenog drugog tona nad a. pulmonalis nalaz na srcu uredan.

Laboratorijske analize: SE: 82/110; Hct: 0,28; Le: 3,5; 9,3; 14,2 G/L; Seg:75%; Ly: 21%; Mono:3%; Tr: 150G/L; Er: 2,94; 2,52T/L; Hgb:5,9; 5,5mmol/L; vreme krvarenja: 1 min. 15sec; vreme koagulacije 9min. 30sec; serumski kreatinin: 105 umol/L; urea: 13,8mmol/L; glikemija: 5,2; 8,7 mmol/L; acidum uricum: 546 (xmol/L ; alkalna fos-fataza: 23,1 u/L; kisela fosfataza: 3,3 u/L; ALT: 10 u/L; AST: 20 u/L; direktni bilirubin: 0 umol/L ; ukupni bilirubin: 10,1 fimol/L; ukupni proteini: 62,9 g/L; Ca<sup>++</sup>:2,36 mmol/L; Na<sup>+</sup>: 141 mmol/L; K<sup>+</sup>: 5.1 mmol/L; C1<sup>-</sup>: 103 mmol/L;

Biogram sputuma: normalna flora usne duplje.

Gasne analize i acidobazni status: pH: 7,589, PaCO<sub>2</sub>: 28 mmHg, PaO<sub>2</sub>: 50 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 31 mmol/L, akutni bazni ekces: 9,0 mmol/L, SaO<sub>2</sub>: 0.913 (parcijalna respiracijska insuficijencija i res-piracijska alkalozia). Radiološki pamedijastinalno desno verifikuje se tumorska senka od 1. do 3. rebra uz pegaste senke sekundarnog pneumonitisa. Flebografija VCS

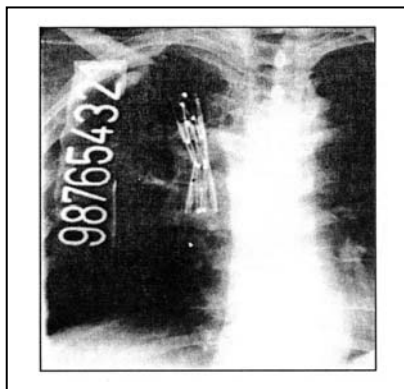
ukazuje na suženje vene u predelu tumora sa redukcijom lumena na 3-4mm (slika 1). Kolor dopler ehosonografijom utvrđena dilatirana v. jugularis dextra u dužini 4-5cm pre utočišta u trunkus. U kranijalnom delu vena je urednog dijametra i sporih protoka (razvoj kolateralne cirkulacije).



**Slika 1.**

Nakon aplikacije trećeg ciklusa HT sprovedena implantacija samoširećih metalnih stentova desnim transfemoralnim pristupom. Plasirana su tri Gianturco stenta dužine 25mm, maksimalne ekspanzije 20mm (slika 2). U toku prvog sata nakon implantacije ekspanzija stenta je do 9mm u najužem segmentu. Posle implantacije stenta sprovedena an-tikoagulantna terapija u trajanju od 5 dana (heparin 1000 ij. na 6 h). Regresija znakova SVCS verifik-ovana još prvog dana sa maksimumom petog dana. Dvadeset dana posle implantacije pristupilo se perkutanoj transtorakalnoj RT (30 Gy u 16 seansi).

Šest nedelja nakon završetka zračne terapije nastupio exitus letalis uz ponovno izražene znake SVCS.



**Slika 2.**

## DISKUSIJA

Značaj i učestalost etioloških faktora SVCS izmenjen je tokom poslednjih decenija 20. veka. Do 1950. g. kao najčešći uzrok SVCS pominanji su tuberkulozni medijastinitisi i luetične aneurizme krvnih sudova toraksa(16), dok savremene studije ukazuju na vodeću ulogu malignih procesa toraksa. Tavade (13) je na svom bolesničkom materijalu ustanovio da je u 87,5% bolesnika uzrok SVCS bila maligna neoplazma, a svega u 12,5% benigni procesi. Najčešći malignitet kao uzrok SVCS je bron-hogeni karcinom (57-95%), a zatim medijastinalni tumori (20%) i metastaze malignih tumora (5%) (4,16). U našoj populaciji ispitanika mikrocelularni karcinom bio je najučestaliji tip (37,14%), a slične rezultate dobili su i Urban i Escalante. (6,14)

Promptna inicijacija hemioterapije može re-zultovati stopom odgovora u preko 80% bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom(6,15). U analizi Urbana (14) prosečno preživljavanje nije signifikantno različito u bolesnika sa SVCS (42 sedmice) i bez SVCS (40 sedmica), ali je signifikantno veći broj bolesnika sa SVCS imao moždane metastaze u vreme dijagnoze (22%) u odnosu na one bez SVCS (11%).

Samo analizom stope petogodišnjeg preživljavanja i stope prosečnog preživljavanja u bolesnika sa i bez SVCS Wurschmidt (15) je u studiji na 408 bolesnika utvrdio da je SVCS značajan prognostički znak za SCLC. U našoj populaciji bolesnika najbolji rezultati u tretmanu SVCS postignuti su primenom RT i HT u bolesnika sa SCLC ( stopa odgovora 73,33% ) sa najdužim vremenom do progresije bolesti (5,9 meseci).

SVCS usled nemikrocelularnog karcinoma je najčešće progresivno fatalan sa stopom petogodišnjeg preživljavanja od 0-5%. (10). Primarna RT, generalno ima palijativan karakter i ona je standardna terapija izbora ako tumor nije senzitivna na HT. Koriste se različite šeme fracionisanja (od 30 Gy u 10 senasi do 50 Gy u 25 senasi) (2). Rodrigues (11) preporučuje primenu frakcije visoke doze RT od 8Gy jednom nedeljno u toku tri nedelje (ukupna doza 24 Gy) što po njegovom istraživanju superiorniji tretman SVCS u odnosu na stopu odgovora, nego primena sedmično dve frakcije od 8 Gy do ukupne doze od 24 Gy. Stopa odgovora na primenjeno lečenje u naših ispitanika sa NCSLC bila je 38,89%, a najbolji rezultati dobijeni su primenom RT izolovano (u 4 od 10 bolesnika). Odgovor na radioterapiju kod SVCS generalno je loš. Gauden (7) je u 249 bol. sa SVCS utvrdio da samo 19% bolesnika ima kompletnu rezoluciju simptoma i znakova, a da oko 30% pacijenata nema odgovor.

U cilju konsolidovanja efekata radioterapije i/ili hemioterapije u tretmanu SVCS primenjuje se i interventna tehnika stentiranja vene cave. Za brzo otklanjanje simptoma koriste se Gianturco ili Wall-stent, iz grupe samoširećih stentova, kao i Palmaz i Strecker stent kod kojih se širenje obavlja inflacijom balona postavljenih na vrh katetera. Povoljan efekat se javlja u oko 90% slučajeva. Charnsangavej (3) je 1986. g. opisao 6 slučajeva maligne opstrukcije VCS koji su povoljno reagovali na aplikaciju Gianturco stenta u kombinaciji sa RT. Solomon i sar.(12) prikazuju 6 bolesnika sa SVCS maligne etiologije, od kojih je kod jednog primenjen Gianturco stent, a kod 5 Palmatz stent. Do kompletne rezolucije simptoma došlo je u 5 bolesnika, a kod jednog je do-bijen parcijalni odgovor sa perzistentnim edemom glave i vrata. Kod 2 bolesnika verifikovan je recidiv SVCS. Primena Gianturco stenta opisana je kod 4 pacijenta sa SVCS kod kojih je posle 3 meseca došlo do okluzije za 50%, a što se objašnjava rigidnošću Gianturco stenta (9).

Ne postoji opšta saglasnost o potrebi antiko-agulantne terapije posle aplikacije stenta. Dyet (5) ističe neophodnost primene antikoagulansa, dok u drugoj studiji, 17 bolesnika koji su tretirani stentom i nisu primali antikoagulatnu terapiju nije zabeležen nijedan slučaj reokluzije (8). Kod naše bolesnice uspešno su aplikovana tri Gianturco stenta uz značajan gubitak simptoma posle nedelju dana. Antiko-agulantna terapija je primenjena samo pet dana posle ugradnje stenta, a povoljan efekat se održao do smrti, šest nedelja posle aplikacije stenta.

## ZAKLJUČAK

Sindrom vene cave superior u bolesnika sa karcinomom bronha predstavlja komplikaciju koja značajno utiče na uspeh inicijalno primenjenog lečenja i dužinu preživljavanja bolesnika. U populaciji naših ispitanika utvrdili smo SVCS u 6,54% bolesnika, a najveći broj bolesnika (37,14%) sa SVCS imao je mikrocelularni karcinom bronha. Najbolji rezultati lečenja, računajući stopu povoljnog odgovora(73,33%), utvrđeni su kod bolesnika sa mikro-celularnim karcinomom bronha kombinovanom pri-menom hemio i radioterapije. Aplikacija stenta u bolesnika sa SVCS retko se primenjuje izolovano i predstavlja palijativnu metodu još uvek neutvrđenog značaja na palijaciju simptoma i dužinu preživljavanja.

## LITERATURA

1. Beretta G, Cancer tretment medical guide, Far-mitalia Erba-Erbamont, Milan, Italy, 1991, 52-53
2. Chan R H, Dar A R, Yu E, et al., Superior vena cava obstruction in small-cell lung cancer, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1997; 38(3): 513-520.
3. Charnsangavej C, Carrasco C H, Wallace S, Wright K, Ogawa K, Richli W, et al., Stenosis of the vena cava: preliminary assessment of treatment with expand-able metallic stents, Radiology, 1986; 161: 259-8.
4. Chen J C, Bongard F, Klein S R, A contempo-rary perspective on superior vena cava svndrome, Am J Surg, 1990; 160: 207-211.
5. Dyet J F, Nicholson A A, Cook A M, The use of the Wallstent endovascular prosthesis in the treatment of malignant obstruction of the superior vena cava, Clinical Radiology, 1993; 48(6): 381-385.
6. Escalante C P, Causes and management of SVCS, Oncology Hunting., 1993; 7(6): 61-68.

7. Gauden S J, Superior vena cava syndrome induced by bronchogenic carcinoma: is this an oncological emergency?, *Australas Radiol.*, 1993; 37(4): 363-366.
8. Irving J D, Dondelinger R F, Reidy J F, et al., Gi-anturco self-expanding stents: clinical experience in the vena cava and large veins, *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 1992; 15(5): 328-333.
9. Quinn S F, Schumann E S, Lee Hali M C, Gross G F, Uchida B T, Standage B A, et al., Venous stenoses in patients who undergo hemodialysis: treatment with self-expandable endovascular stents, *Radiology*, 1992; 183: 499-504.
10. Roberts J R, Multimodality Treatment of Malignant Superior Vena Caval Syndrome, 1999; *Chest*, 116:835-837.
11. Rodrigues C I, Njo K H, Karim A B, Hypofractionated radiation therapy in the treatment of superior vena cava syndrome, *Lung Cancer*, 1993; 10(3,4): 221-228.
12. Solomon N, Holey M H, Jarmolovvski C R, In-travascular stents in the management of superior vena cava syndrome, *Cath Cardiovasc Diagn*, 1991; 23: 254-52.
13. Tayade B O, Salvi S S, Agarvval I R, Study of SVCS - aethiopathology, diagnosis and management, *J Assoc Physicians India*, 1994; 42(8): 609-611.
14. Urban T, Lebean B, Chastang C, Leclerc P, Botto M J, Sanvaget J, SVCS in small lung cancer, *Arch IntMed.*, 1993; 153(3): 384-387.
15. Wurschmidt F, Bunemann H, Heilmann H P, Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: a multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1995; 33(1): 77-82.
16. Yellin A, Rosen A, Reichert N, et al., Superior vena cava syndrome: the myth - the facts, *American Review of Respiratory Disease*, 1990; 141(5): 1114-1118.