

Obsevanje v petih frakcijah

Five-fraction radiation therapy

asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izvleček. Boljše razumevanje radiobiologije, tehnološki razvoj na področju radioterapije, koncept tarčnih volumnov, slikovno vodena radioterapija, nova spoznanja iz kliničnih raziskav in navsezadnje pandemija koronavirusne bolezni 2019 (covid-19) z vsemi epidemiološkimi ukrepi in spodbujanjem fizične razdalje so nas privedli do provokativnega vprašanja: Ali lahko večino obsevanj varno izvedemo s čim manjšim številom obsevalnih odmerkov? Razlogi za in proti bodo opisani v pričujočem prispevku.

Ključne besede: ekstremna hipofrakcionacija, hipofrakcionacija, obsevanje, stereotaktična radiokirurgija, stereotaktično obsevanje telesa

Abstract. A better understanding of radiobiology, technological developments in the field of radiation oncology, the concept of target volumes, image-guided radiotherapy, new findings from clinical research and, finally, the ongoing global coronavirus pandemic (COVID-19) with all epidemiological measures and promotion of physical distance, led us to a provocative question: "Can most radiation treatments be performed safely with the lowest possible number of radiation fractions?" The reasons for and against will be described in this paper.

Keywords: Extreme hypofractionation; Hypofractionation; Radiotherapy; Radiosurgery; Stereotactic Body Radiation Therapy.

Uvod. Z modernimi radioterapevtskimi tehnikami lahko dovedemo visokodozne obsevalne odmerke na manjše tarčno območje v bolniku z zelo veliko natančnostjo in razmeroma nizko stopnjo zapletov zdravljenja. V preteklosti so obsevanja po hipofrakcioniranem protokolu pokazala slabe rezultate. Danes pa lahko s pomočjo novih spoznanj v radiobiologiji, rezultatov kliničnih raziskav, razvoja na področju radioterapije ter natančnejše diagnostike varno izvedemo visokodozno (ekstremno hipofrakcionirano ali ultrahipofrakcionirano – UHF) obsevanje, stereotaktično radiokirurgijo (SRS) ali stereotaktično obsevanje telesa (SBRT).

Obsevanje kot del zdravljenja zasevkov in najpogostejših malignih tumorjev – novosti. Visok dnevni obsevalni odmerek in manjše število (1 do 8) obsevalnih odmerkov sta značilna za tehniki SRS in SBRT. SRS je del standardnega zdravljenja možganskih zasevkov različnih primarnih tumorjev, tudi če je zasevkov v možganih več. Pri bolnikih s pljučnim rakom, kjer operacija primarnega tumorja ni mogoča ali pa jo bolnik odkloni, SBRT pomeni možnost neinvazivnega zdravljenja s primerljivo lokalno kontrolo in preživetjem. SBRT je uporabna tudi kot ena možnih modalitet lokalnega zdravljenja pri obravnavi jetrnih tumorjev oziroma zasevkov, neoperabilnih tumorjev trebušne slinavke ter kostnih in visceralnih zasevkov solidnih tumorjev različnih histologij. Cilji zdravljenja so lahko različni, od strogo paliativnih (na primer dobra paliacija bolečine pri kostnih zasevkih) do lokalno ablativnih (na primer dolgotrajna lokalna kontrola pri oligometastatski bolezni).

Kostni zasevki. V uporabi je več shem obsevanja za SBRT spinalnih in drugih kostnih zasevkov, najpogosteje 1 x 16–24 Gy, 2 x 12 Gy, 3 x 8–9 Gy in 5 x 6–7 Gy. Ni popolnoma jasno, katera shema je v vseh pogledih najustreznejša, saj primanjkuje kliničnih podatkov, podprtih z dokazi. Leta 2021 je bila objavljena odmevna raziskava SBRT spinalnih zasevkov, v kateri so dokazali, da je s tehniko SBRT (2 x 12 Gy) v primerjavi s konvencionalnim paliativnim obsevanjem (5 x 4 Gy) tri mesece po obsevanju mogoče doseči statistično pomembno višjo stopnjo popolne kontrole simptomov bolečine (35 % : 14 %).

Rak dojk je ena najpogostejših indikacij za obsevanje v razvitih državah. Predvideva se, da vsaj 80 % bolnic oziroma bolnikov z rakom dojk, upošteva vse stadije bolezni, med zdravljenjem potrebuje obsevanje. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana rak dojk pomeni skoraj četrtino (23 %) vseh indikacij za obsevanje. Podatki o obsevanju celotne dojke iz raziskav FAST in FAST-FORWARD, objavljenih leta 2020, pomenijo prelomnico v pooperativnem obsevanju raka dojk. Obsevanje v petih obsevalnih odmerkih (5 x 5,2–5,4 Gy 5-krat tedensko) v primerjavi z zmerno hipofrakcioniranim obsevanjem (15 x 2,67 Gy) omogoča primerljivo petletno lokalno kontrolo bolezni (1,4–1,7 % : 2,1 %).

Če upoštevamo razmerje α/β in večjo senzitivnost tumorskih celic raka dojk na večji dnevni obsevalni odmerek, bi dali prednost velikemu dnevni obsevalni odmerku zaradi boljše lokalne kontrole po operaciji. Z nekoliko nižjo celokupno ekvivalentno dozo pa je ob tem stopnja zapletov lahko nižja ali primerljiva. Ekstremno hipofrakcioniran predpis doze se je izkazal za učinkovitega ne glede na starost bolnice, gradus, velikost in molekularni podtip tumorja, status bezgavk, dodatek doze na ležišče tumorja in dopolnilno kemoterapijo ter je primeren predvsem za bolnice po operaciji zaradi raka dojk, ki ne potrebujejo obsevanja regionalnih bezgavčnih lož (več podatkov pričakujemo leta 2022). Stopnja poznih zapletov zdravljenja (deformacija dojke, edem, teleangiiektazije, fibroza, manjša dojka) je bila z UHF nekoliko višja v primerjavi z zmernim hipofrakcioniranim obsevanjem, vendar je bila absolutna razlika le 2 % in je najverjetneje manj klinično pomembna (11,9 % : 9,9 %). Za izbrane bolnice po operaciji raka dojk z manjšim tveganjem ponovitve je možen predpis doze tudi pospešeno delno obsevanje dojke v petih obsevalnih odmerkih (5 x 5,2–6 Gy). Zaradi praktičnosti UHF so tako ob začetku pandemije covid-19 v Združenem kraljestvu s petimi obsevalnimi odmerki zdravili tudi do 90 % vseh bolnic z rakom dojk, ki so potrebovale pooperativno obsevanje dojke ali prsne stene. Randomizirane raziskave delnega obsevanja dojke v petih obsevalnih odmerkih po najmanj petih letih sledenja dokazujejo, da z obsevanjem manjšega tarčnega volumna v primerjavi s standardnim obsevanjem celotne dojke dosežemo primerljivo lokalno kontrolo bolezni (2,4 % : 1,2 %) in manjšo dozno obremenitev zdravih organov v prsnem košu. Pri skrbno izbrani tehniki obsevanja in v kombinaciji s predpisom doze ter volumnom obsevanega območja lahko z delnim obsevanjem dojke dosežemo enako ali nižjo stopnjo zapletov zdravljenja, enak ali boljši kozmetični izid, izboljšano kakovost življenja, nižjo načrtovano dozo na zdrave organe in nižje stroške zdravljenja.

Rak prostate. Zaradi velike občutljivosti na dnevni obsevalni odmerek (nizko razmerje α/β) in ob predpostavki večjega terapevtskega razmerja v primerjavi z normofrakcioniranimi shemami pa hipofrakcionirane sheme obsevanja pridejo v poštev tudi pri zdravljenju raku prostate. V kliničnih raziskavah je bilo ugotovljeno, da so rezultati zmerne hipofrakcionacije (2,2–4 Gy), kakor tudi konvencionalne frakcionacije (1,8–2 Gy), primerljivi. Nedavno pa so bili objavljeni rezultati raziskave HYPO-RT, v kateri so dokazali, da je obsevanje po shemi UHF v sedmih obsevalnih odmerkih (7 x 6,1 Gy, vsak drugi dan) enakovredno konvencionalnemu obsevanju za bolnike s srednje do visoko rizičnim karcinomom prostate. V raziskavi PACE-B (tehnika SBRT: 5 x 7,25 Gy vsak drugi dan v primerjavi s konvencionalnim ali zmerno frakcioniranim obsevanjem) so prvi rezultati zgodnjih zapletov obetavni, saj je pogostost genitourinarnih ali gastrointestinalnih zapletov stopnje 2 ali višje primerljiva.

Zaključek. Tehnološki razvoj poteka bistveno hitreje od pridobitve dolgoročnih podatkov sledenja bolnikov v okviru kliničnih raziskav, zato je ob uvedbi shem UHF-obsevanja v vsakodnevno klinično prakso smiselno skrbno in dolgoročno spremljanje uspehov in zapletov zdravljenja v vsakem obsevalnem centru. Priporočena je vključitev bolnikov v prospektivni register in analiza kakovosti življenja s pomočjo rezultatov zdravljenja, o katerih poročajo bolniki. Hipofrakcionirane sheme obsevanja večinoma prinašajo prednosti tako za bolnika kakor tudi zdravstvene (in socialne) sisteme, saj omogočajo krajše zdravljenje in s tem hitrejšo vrnitev bolnika v domače ali delovno okolje. Izvedba nekaterih ekstremno hipofrakcioniranih obsevanj je kljub zahtevnejši pripravi na obsevanje in izvedbi samega obsevanja stroškovno učinkovita. Vpeljava hipofrakcioniranega obsevanja, podprtega z dokazi, v rutinsko klinično prakso pa ni preprosta, tudi v državah, v katerih sicer primanjkuje linearnih pospeševalnikov, saj je pomembna ureditev povračila stroškov obsevanja s strani zdravstvenih zavarovalnic. To je namreč zelo pogosto vezano na število obsevalnih odmerkov.

Literatura

1. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(7):1023–1033.
2. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3261-3272.
3. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(35):4175–4183.
4. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10196):385-395.
5. Lievens Y, Defourny N, Corral J, et al.; ESTRO–HERO Consortium Collaborators. How public health services pay for radiotherapy in Europe: an ESTRO-HERO analysis of reimbursement. *Lancet Oncol* 2020;21(1):e42–e54.