

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE TUMORJEV PLJUČ

doc. dr. Karmen Stanič, dr. med.

S stereotaktičnim obsevanjem (SBRT) zdravimo bolnike z zgodnjo obliko neoperabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDPR), pa tudi bolnike z operabilnim rakom, ki operacijo odklonijo. Nepogrešljiva je tudi v zdravljenju lokalnih recidivov, oligometastatske bolezni, oligoprogresov in oligorezistentne bolezni. Bolnikom z NDPR stadija I SBRT pljuč omogoča lokalno kontrolo tumorja, ki je primerljiva s kirurškim pristopom zdravljenja, in daljše petletno preživetje kot standardno obsevanje. Metoda povzroča razmeroma majhno toksičnost in je primerna tudi za starejše bolnike ter bolnike s slabšo pljučno funkcijo. Skupni čas zdravljenja se v primerjavi s standardnim 3D-RT skrajša na teden do dva, saj je število obsevanj manjše, zato je zdravljenje za bolnika ugodnejše in omogoča večjo kakovost življenja, predvsem starejših bolnikov

Uvod

Pljučni rak je bil v Sloveniji leta 2017 četrti najpogostejši med vsemi raki, zbolelo je skoraj 1.500 bolnikov. Najboljše možnosti za ozdravitev imajo bolniki v zgodnjem stadiju bolezni, vendar takšnih odkrijemo le 15 %. Standardno zdravljenje teh bolnikov je operacija, a jo je mogoče izvesti le pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti in brez resnejših spremljajočih bolezni. Delež teh bolnikov pa je razmeroma majhen, saj je pljučni rak pogost pri starejših bolnikih, ki imajo veliko sočasnih bolezni, predvsem povezanih s kajenjem. Pri bolnikih, kjer operacija ni mogoča ali jo bolnik odkloni, nudi SBRT pljuč možnost neinvazivnega zdravljenja s primerljivo lokalno kontrolo in preživetjem.

Alternativne oblike zdravljenja so standardno tridimenzionalno konformno obsevanje (3D-CRT), radiofrekvenčna ablacija ali le podpora terapija, ki pa dajejo slabše rezultate lokalne kontrole in preživetja. Pljuča so tudi eno najpogostejših mest zasevkov drugih primarnih rakov in tudi pri teh bolnikih je lahko SBRT ena možnih oblik zdravljenja. SBRT je doživelo preporod tudi pri oligometastatskih bolnikih, tako ugotovljenih ob diagnozi kot tudi po zdravljenju, ob oligoperzistentni bolezni ali oligoprogresu.

INDIKACIJE ZA STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE PLJUČ NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo zdravljenje s SBRT-tehniko uvedli aprila 2016. Vse bolnike s pljučnim rakom predhodno obravnavamo na multidisciplinarnem konziliju, kjer odločitev o najprimernejšem zdravljenju podamo na podlagi izvidov opravljenih preiskav, stadija bolezni, starosti in spremljajočih bolezni. Obsevamo bolnike, ki imajo potrjeno citološko ali histološko diagnozo nedrobnoceličnega pljučnega raka, a tudi brez nje, če je sprememba v pljučih po mnenju radiologa zelo verjetno maligni tumor, nadaljnji diagnostični postopek pa bi ogrozil bolnikovo življenje. Poleg tega morata vsaj dve CT-preiskavi potrditi rast tumorja, preiskava PET/CT pa kopičenje FDG v tumorju. Obsevamo tumorje, ki so manjši od 5 cm in niso obdani z atelektazo. Ne obsevamo pa tumorjev, ki ležijo znotraj 1 cm od sapnika in glavnih bronhov in tumorjev, ki se vraščajo v centralne mediastinalne strukture (denimo velike žile, požiralnik, trahejo), ki jih imenujemo tudi ultracentralni tumorji. Bolniki morajo biti v primerni kondiciji za sodelovanje pri postopku priprave in obsevanja (stanje zmogljivosti po WHO 0–3). Relativno kontraindikacijo predstavljajo bolniki s pljučno fibrozo, saj je v številnih retrospektivnih raziskavah obsevanje s SBRT-tehniko pri teh bolnikih pokazalo veliko stopnjo toksičnosti gradusa 5.

Pljuča so radiolucentna na rentgenskih slikah, zato so tumorji, ki so radiopačni, dobro vidni tudi pri slikovno vodenem obsevanju brez uporabe kontrastnega sredstva ali markerjev, kar je velika prednost takšnega obsevanja. Glavni izzivi obsevanja pljučnih tumorjev so gibanje samega tumorja in torakalnih organov ter zunanji premiki bolnika. Za upoštevanje vpliva premika tumorja in organov se pri SBRT-tehniko uporablja 4D-CT, ki pokaže gibanje tumorja v vseh fazah dihanja, kar nato upoštevamo pri vrisovanju. Za zmanjšanje zunanjih

premikov pa uporabljamo različne imobilizacijske postopke (vakuumsko blazino, dolgo masko, abdominalno kompresijo).

Bolnike obsevamo z ablativno celokupno dozo v eni do osmih frakcijah z dozo na frakcijo vsaj 6 Gy. Za dobro lokalno kontrolo je potrebna biološko ekvivalentna doza (BED), višja od 100 Gy. Tako obsevani bolniki so imeli v eni od raziskav 83-odstotno lokalno kontrolo, bolniki, ki so prejeli manj kot 100 Gy, pa le 36-odstotno. Po drugi strani pa je zviševanje BED-doze nad 146 Gy v metaanalizi 34 opazovalnih študij celo negativno vplivalo na preživetje.

Bolniki se obsevajo vsak dan ali vsak drugi dan. Število frakcij se razlikuje glede na lokacijo in velikost tumorja, kar je prikazano v tabeli spodaj.

Tabela 1. Skupna doza in število frakcij glede na lokacijo in velikost tumorja

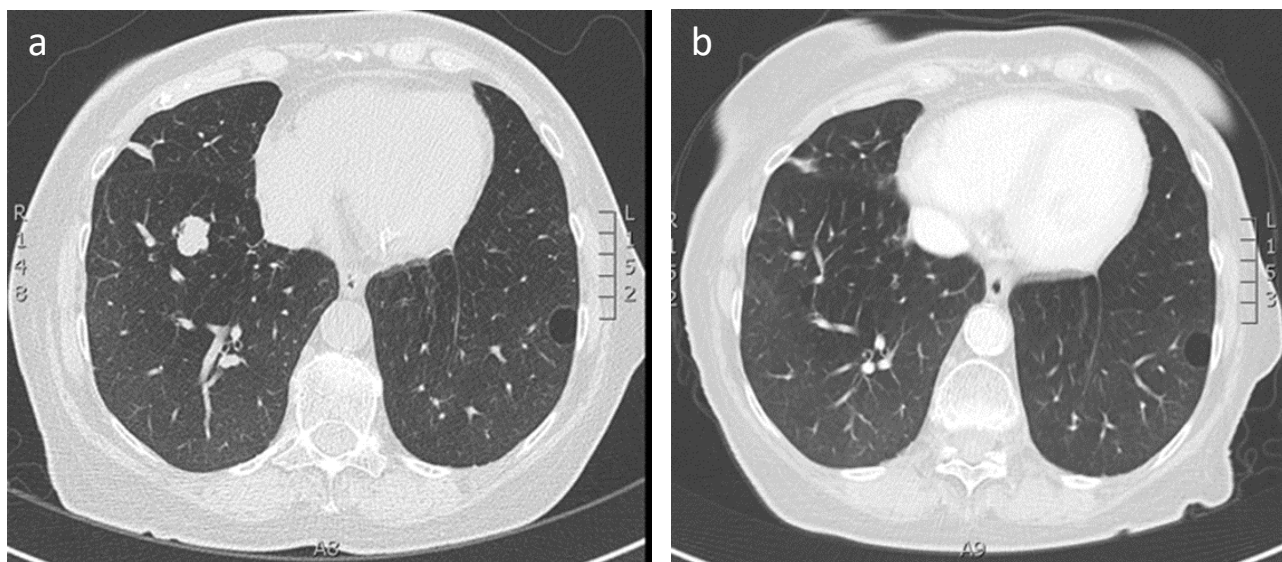
Totalna doza	Število frakcij	Primer indikacije
25–34 Gy	1	periferni majhni tumorji (≤ 2 cm), oddaljeni ≥ 1 cm od prsne stene
45–60 Gy*	3	periferni tumorji, oddaljeni ≥ 1 cm od prsne stene
48–50 Gy	4	centralni ali periferni tumorji ≤ 4 –5 cm, predvsem < 1 cm od prsne stene
50–55 Gy	5	centralni ali periferni tumorji, oddaljeni < 1 cm od prsne stene
60–70 Gy	8	centralni tumorji

* Po korekciji nehomogenosti pri 3 x 20 Gy je bila dejanska doza 3 x 18 Gy

TOKSIČNOST ZDRAVLJENJA S STEREOTAKTIČNIM OBSEVANJEM

V primerjavi s standardnim 3D-RT so pri SBRT-tehniki poročali o manj pogostem ezofagitisu (8 % proti 30 %), pnevmonitisu (19 % proti 34 %) in dispneji (67 % proti 81 %). Toksičnost je odvisna od lokacije tumorja. Pri centralno ležečih tumorjih je večja možnost perforacije požiralnika in krvavitve, ki je lahko tudi usodna. Zapleti gradusa 5 so možni tudi pri pnevmonitisu in pneumoniji. Pri periferno ležečih tumorjih pa bolniki navajajo bolečine in možnost frakture reber. Stopnja toksičnosti nekoliko narašča po daljšem času sledenja.

Obsevanje pljuč s SBRT-tehniko varno in uspešno uporabljamo že nekaj let, vključena je tudi v slovenske smernice zdravljenja NDPR.



Slika 1: Primer zdravljenja. CT slika pljuč (a) pred zdravljenjem in (b) 16 mesecev po zdravljenju s SBRT-tehniko (5 x 11 Gy).

LITERATURA

1. Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81: e305–16.
2. Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019 Apr;20(4):494-503. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30896-9.
3. Videtic GM, Hu C, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, Schild SE, Komaki R, Urbanic JJ, Timmerman RD. A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 757-764 [PMID: 26530743 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2260].
4. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, Timmerman R. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 677-682 [PMID: 19251380 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.042].
5. Bezjak A, Paulus R, Gaspar, LE, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37:1316-1325. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00622>.