

Vloga stereotaktičnega obsevanja pri raku glave in vratu

Prof. dr. Primož Strojman, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Stereotaktična radioterapija telesa (SBRT) se je v zdravljenju rakov glave in vratu uveljavila v manjši meri kot pri nekaterih drugih vrstah raka. Razloga za to sta predvsem potreba po obsevanju obsežnih sluzničnih površin in elektivno zdravljenje bezgavčnih območij na vratu. Tako ima SBRT pri kurativnem zdravljenju teh rakov le obrobno vlogo, medtem ko velja za vse pomembnejšo obsevalno tehniko na področju paliativnega zdravljenja. V prispevku je opisana uporaba SBRT kot samostojnega zdravljenja z namenom ozdravitve, kot dodatka (boost) po konvencionalnem frakcioniranem obsevanju ali pred operacijo oziroma po njej in vloga SBRT v zdravljenju recidivnih tumorjev (SBRT kot samostojno in kot adjuvantno (pooperativno) zdravljenje pri zdravljenju oligometastatske bolezni). Predstavljena so priporočila za izbor bolnikov in okvirna tehnična priporočila za izvedbo SBRT v posameznih kliničnih kontekstih.

Uvod

Raki glave in vratu v Sloveniji in svetu zajemajo 3 % oziroma 4,5 % vseh na novo ugotovljenih rakov in 3,3 % oziroma 4,6 % smrti zaradi raka (1, 2). Večina je ploščatoceličnih karcinomov, ki zrastejo iz sluznice zgornjega dela dihalne in prebavne poti. Radioterapevtski protokoli v kurativnih terapevtskih scenarijih vključujejo konvencionalne frakcionirane režime obsevanja z dnevnimi frakcijami od 1,8 do 2,2 Gy in s skupnim trajanjem od 6 do 7 tednov (3).

SBRT omogoča zdravljenje z manjšim številom (1–5) frakcij visoke doze (5 Gy ali več) in visoko stopnjo natančnosti. Učinkovita zaščita zdravih tkiv (strmi dozni gradienti, visoka stopnja konformnosti), skrajšan čas zdravljenja in neinvazivna narava SBRT ugodno vplivajo na kakovost življenja in stroškovno bilanco. Zaradi stopnjevanja biološkega učinka visokih dnevnih odmerkov doze je namenjena obsevanju le dobro vidnih in manjših lezij oziroma tarč (4).

SBRT kot prvo zdravljenje s kurativnim namenom

SBRT se uporablja kot edino zdravljenje (s sočasno sistemsko terapijo ali brez nje) ali za aplikacijo dodatne doze (tako imenovani boost) pred operacijo oziroma po njej ali po koncu konvencionalnega frakcioniranega obsevanja.

SBRT kot samostojno zdravljenje

Objavljene so bile štiri retrospektivne in ena prospektivna raziskava faze I (skupaj: 124 vključenih bolnikov), v katerih je ekvivalentna doza v frakcijah po 2 Gy ($\alpha/\beta = 10$, EQD2₁₀) znašala ≥ 60 Gy (4). Večina bolnikov je bilo starejših (sredna starost > 80 let), s tumorji različnih lokalizacij; samo v prospektivno raziskavo so bili vključeni mlajši bolniki s tumorji glasilk. Srednja velikost planirnega tarčnega volumna (PTV) je bila od 5,3 do 41 cm³; le v dveh raziskavah je bilo vključeno omejeno elektivno obsevanje bezgavčnih lož. EQD2₁₀ je bila 60–83,33 Gy (< 70 Gy v 4/5 raziskav), razdeljena v 5 frakcij po 1–3 frakcije/teden, ki so bile slikovno vodene (s CBCT in/ali kV). Raziskave so zelo heterogene glede kreiranja tarčnih volumnov in specifikacije doze; sočasno sistemsko terapijo je prejel manjši del bolnikov (v 3 raziskavah). Pozna toksičnost stopnje ≥ 3 je bila 0–8,3 %, lokalni in regionalna kontrola 1–3 leta po SBRT pa od 73–100 %. V dveh raziskavah, ki sta ocenjevali tudi kakovost življenja, je bila ta izboljšana ali stabilna glede na stanje pred SBRT (4).

SBRT kot dodatek (boost) po konvencionalnem frakcioniranem obsevanju

SBRT je bila preučevana v devetih raziskavah s 454 vključenimi bolniki in različnimi lokalizacijami primarnih tumorjev (5). Pri večini je šlo za visokodozno obsevanje majhnih tarč, znotraj šestih tednov po zaključku konvencionalne radioterapije (35–76 Gy v 23–35 frakcijah). Kumulativna EQD2₁₀ je bila od 67 do 116 Gy; tudi v tem primeru so radioterapevtski protokoli slabo opisani in predvsem heterogeni. Po 3 letih sledenja je

lokalna kontrola znašala 92 %, preživetje 80 %, delež akutnih in poznih neželenih učinkov stopnje ≥ 3 pa 25,8 % oziroma 16 % (stopnje 5, 1,5 %), kar uporabo SBRT v tem kontekstu uvršča med eksperimentalna zdravljenja (5).

SBRT kot dodatek (boost) pred kirurgijo ali po njej

Kot neoadjuvantni boost pred kirurgijo je bila SBRT preučevana v 3 raziskavah faze I/Ib z imunoterapijo ali brez nje (6–8). Obsevanje makroskopske bolezni je potekalo 3–6 tednov pred operacijo z dozo od 2×6 Gy do 5×8 Gy vsak drugi dan. Zaradi velikega deleža obsežnih/popolnih patoloških odgovorov (60–89 %), znižanja stadija po neoadjuvantni terapiji (klinični $\rightarrow$ patološki, ≥ 80 %), ki ni zahtevala zakasnitev v izvedbi operacije, in odsotnosti hujših neželenih učinkov je lokalno usmerjena neoadjuvantna terapija vrednotena v več trenutno potekajočih raziskavah (6–8).

SBRT kot boost po operaciji tumorjev, ki so infiltrirali lobanjsko bazo, je bila retrospektivno uporabljena v eni raziskavi s samo 8 bolniki, kar ne dovoljuje nikakršnih zaključkov (9).

SBRT v zdravljenju recidivnih tumorjev

Lokalna in/ali regionalna ponovitev maligne bolezni se zgodi pri 15–50 % bolnikov, zdravljenih (tudi) z radioterapijo, v 80 % znotraj predhodno obsevanega območja (10, 11). Operacija kot zdravljenje izbora je izvedljiva le pri petini bolnikov z recidivom (10). Konvencionalno frakcionirano intenziteto modulirajoče obsevanje (IMRT) podaljša preživetje za 5–12 mesecev v primerjavi z bolniki, ki niso bili obsevani (10). Radiobiološki učinek visokih doz, natančnost in strmi dozni gradienti, ki opredeljujejo SBRT, naj bi presegli omejitve konvencionalne radioterapije. Retrospektivna analiza med IMRT in SBRT ni pokazala razlik v preživetju, je pa bilo v skupini, zdravljeni z IMRT, več akutnih neželenih učinkov stopnje 4 kot po SBRT (12).

SBRT kot samostojno zdravljenje (ponovno obsevanje)

V retrospektivnih serijah se je SBRT izkazala kot učinkovito zdravljenje s pozitivnim kratkoročnim učinkom za izbrane bolnike, ki niso primerni za rešilno operacijo (srednja velikost obsevanih tumorjev je bila od 15,5 do 58,7 cm³) (13). Boljšo lokalno kontrolo in preživetje je bilo doseženo pri obsevanju z dozami 30–40 Gy kot pri dozah < 30 Gy; tveganje za razvoj toksičnosti stopnje ≥ 4 je bilo 16,7 %. Sledenje zahteva skrben izbor bolnikov, ti naj bi bili v dobrem splošnem stanju zmogljivosti in prvič obsevani ≥ 6 mesecev pred načrtovano SBRT. Trenutne smernice NCCN so ohlapne in namigujejo, da so najboljši rezultati doseženi pri bolnikih z manjšimi tumorji in brez prizadetosti kože, ter opozarjajo na previdnost pri tumorjih, ki obkrožajo karotidno arterijo (3).

SBRT in rešilna operacija s sistemsko terapijo ali brez nje

Pri bolnikih z resektabilnimi tumorji je zdravljenje izbora rešilna operacija. Adjuvantno obsevanje je indicirano ob prisotnih histopatoloških kazalnikih povečanega tveganja za recidiv v operativnem polju, ob upoštevanju povečanega tveganja za nastanek z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov ali celo smrti (3). Rezultati objavljenih raziskav (retrospektivnih, prospektivnih faz I in II) se zaradi razlik v vključitvenih kriterijih in parametrih zdravljenja močno razlikujejo (13). Lokalna kontrola je boljša, če so doze ≥ 35 Gy (do 45–50 Gy). Volumni > 20 cm³ so povezani s slabšo prognozo in večjim tveganjem za razvoj neželenih učinkov. Optimalen režim SBRT ni dorečen, pri odločitvi je treba uravnotežiti višino doze in velikost tarče (13).

SBRT pri oligometastatski bolezni

Delež primarno metastatskih rakov glave in vratu je do 5 %; sistemski zasevki se po zdravljenju izhodiščno M0-bolezni pojavijo pri 5–47 % bolnikov (14). Najpogostejša mesta zasevanja so pljuča (70,85 %), kosti (15–30 %) in jetra (10–30 %). Oligometastatska bolezen (do 3 zasevki v ≤ 2 organih) se pojavi pri 35 % bolnikov s sistemskim razsojem (15). Osnovno zdravljenje teh bolnikov je sistemsko, z radioterapijo ali brez nje. Bolniki z raki glave in vratu so v večjih prospektivnih raziskavah, ki so primerjale SBRT s standardnim paliativnim zdravljenjem, kot je bila SABR-COMET, v manjšini (< 10 % vključenih bolnikov). Rezultati manjših in pretežno retrospektivnih raziskav pri bolnikih z rakom glave in vratu so heterogeni in kažejo na pomen izbora bolnikov: rezultati so boljši, kadar so bolniki mlajši, imajo manj zasevkov v enem samem organu (predvsem pljučih),

lokalno/regionalno bolezen pod nadzorom, tumor, povezan s HPV, in sočasno prejemajo sistemsko zdravljenje (13).

Priporočila

Primarno kurativno zdravljenje (kurativen namen)

SBRT je primerna za obsevanje starejših bolnikov v slabšem splošnem stanju, ki niso kandidati za dolgotrajno konvencionalno frakcionirano obsevanje ali kirurgijo. V tej starostni skupini je opustitev elektivnega obsevanja pogosto dopustno, skrajšanje časa obsevanja pa zaželeno. Primerno je za obsevanje dobro vidnih majhnih tarčnih volumnov (do 41 cm³, kar odgovarja volumnu krogle s premerom 42,8 mm). Elektivno obsevanje vratu, kadar je indicirano, naj bo unilateralno, omejeno na posamezne regije in nižjo dozo, na primer 5–6 Gy/frakcijo. Priporočena doza na makroskopsko bolezen je EQD2₁₀ > 60 Gy oziroma 5 x 8 Gy. Radiobiološki in imunomodulatorni učinki visokih dnevnih odmerkov doze podpirajo kombinacije s sistemsko imunoterapijo, ki naj bi kompenzirala opustitev elektivnega obsevanja (4).

Ponovno obsevanje

SBRT je indicirana pri bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti in brez pomembnih spremljajočih bolezni oziroma okvar organov, ki so bili prvič obsevani pred >2 letoma (oziroma najmanj pred ≥ 6 meseci). Za zdravljenje s SBRT so primerni manjši tumorji (< 20–25 cm³); za večje tumorje ali take, ki cirkumferentno obraščajo karotidno arterijo ali ulcerirajo kožni pokrov, naj bi se uporabljala IMRT, saj je tveganje za hujše zaplete (tudi razpok karotidne arterije) pri njih po SBRT večje. Dodatek sistemske terapije na osnovi platine ali s cetuksimabom lahko pomembno izboljša lokoregionalno kontrolo. Priporočena je doza > 35 Gy (oziroma eskalacija do 45–50 Gy), če to dopušča predhodno prejeta doza in obstoječa poškodba okolnih tkiv/struktur, razdeljena v 5 frakcij, ki si sledijo vsak drugi dan. Obsevana naj bo samo makroskopska bolezen, brez sočasnega elektivnega obsevanja. Priporočene so naslednje dozne omejitve za kritične organe/strukture pri SBRT s 35–40 Gy/5 frakcijah ($\alpha/\beta=3$ Gy): karotidna arterija < 32,5 Gy (kumulativna EQD2 129 Gy); optična hiazma < 25 Gy (EQD2 87 Gy); leči < 5 Gy (EQD2 11 Gy); hrbtenjačo/možgansko debelo, kumulativna maksimalna EQD2 54 Gy (13).

Zaključek

SBRT je varna terapevtska možnost tudi pri bolnikih z raki glave in vratu, pod pogojem, da je tarčni volumen majhen in obsevanje ne vključuje elektivnega zdravljenja okolnih tkiv. Izbor bolnikov je ključen. Nujni so standardizacija protokolov za izvedbo SBRT in kakovostno zasnovane prospektivne raziskave.

Viri in literatura

1. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
3. NCCN Guidelines: Head and Neck Cancers. Version 5.29024 – October 24, 2024. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
4. Strojan P, Kokalj M, Plavc G, et al. Stereotactic body radiotherapy as a curative treatment for de novo mucosal carcinoma of the head and neck: A feasible alternative option for fragile patients with small lesion. A systematic review. *Cancers* 2024;16:2096.
5. Kim MS, Malik NH, Chen H, et al. Stereotactic radiotherapy as planned boost after definitive radiotherapy for head and neck cancers: Systematic review. *Head Neck* 2022;44:770-82.
6. Leidner R, Crittenden M, Young K, et al. Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002485.
7. Darragh LB, Knitz MM, Hu J, et al. A phase I/II trial and biological correlate analysis of neoadjuvant SBRT with single-dose durvalumab in HPV-unrelated locally advanced HNSCC. *Nat Cancer* 2022;3:1300-17.
8. Shen P, Qiao B, Jin N, Wang S. Neoadjuvant immunoradiotherapy in patients with locally advanced oral cavity squamous cell carcinoma: a retrospective study. *Invest New Drugs* 2022;40:1282-9.

9. Habermann W, Zanarotti U, Groell R, et al. Combination of surgery and gamma knife radiosurgery--a therapeutic option for patients with tumors of nasal cavity or paranasal sinuses infiltrating the skull base. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2002;22:74-9.
10. Stojan P, Corry J, Eisbruch A, et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: When and how to reirradiate. *Head Neck* 2015;37:134-50.
11. Dawson LA, Anzai Y, Marsh L, et al. Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46: 1117-26.
12. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, et al. A multi-institutional comparison of SBRT and IMRT for definitive reirradiation of recurrent or second primary head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:595-605.
13. Tham JLM, Ng SP, Khor R, et al. Stereotactic body radiotherapy in recurrent and oligometastatic head and neck tumours. *J Clin Med* 2024;13:3020.
14. Haigentz M Jr, Hartl DM, Silver CE, et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part III. Treatment. *Oral Oncol* 2012;48:787-93.
15. Berzenji, D, Sewnaik A, Keereweer S, et al. Dissemination patterns and chronology of distant metastasis affect survival of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2021;119: 105356.