

Stereotaktično obsevanje kostnih zasevkov: rezultati zdravljenja na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Alenka Čulk, dr. med., Anja Rankovec, dr. med., Janja Sedlar, dr. med., doc. dr. Ivica Ratoša, dr. med., Izr. prof. Jasna But Hadžić, dr. med.

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

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

Povzetek

V retrospektivno raziskavo smo vključili 88 bolnikov, ki so imeli skupaj obsevanih 108 kostnih zasevkov. Želeli smo analizirati rezultate lokalne kontrole po njihovem obsevanju s tehniko stereotaktičnega obsevanja (SBRT) in dobljene rezultate primerjati z rezultati zdravljenja v tujini. Preučevali smo vpliv kliničnih in obsevalnih dejavnikov na izid zdravljenja ter pojav in stopnjo akutne ter pozne toksičnosti. Ugotavljali smo dobro eno- in dveletno lokalno kontrolo, predvsem pri raku dojke in prostate ob nizki akutni in pozni toksičnosti ter pokazali, da je večji planirni tarčni volumen (PTV) edini parameter, povezan s slabšo lokalno kontrolo bolezni. Zaključili smo, da je tehnika SBRT obsevanja varna in učinkovita metoda zdravljenja.

Uvod

Oligometastatska bolezen (OMB) je vmesno stanje med lokalno in sistemsko razširjeno boleznijo, pri kateri je število oddaljenih zasevkov 1–5 in omogoča lokalno ablativno zdravljenje (1, 2). Postavitev te diagnoze temelji na ustrezni slikovni diagnostiki, na podlagi klasifikacije ESTRO-EORTC pa jo razdelimo v tri skupine: novonastalo, ponovljeno in inducirano, vsako od teh pa še v tri podskupine (3). Novosti in napredek z visokodozno in hipofrakcionirano tehniko stereotaktičnega obsevanja pa omogočajo boljšo lokalno kontrolo bolezni in paliacijo simptomov, ki jih povzročajo kostne metastaze napredovalih solidnih rakov (4–6). Namen raziskave je bil opredeliti vpliv kliničnih in obsevalnih dejavnikov na izid zdravljenja kostnih zasevkov s SBRT ter oceniti uspešnost zdravljenja glede na klasifikacijo oligometastatske bolezni ESTRO-EORTC na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL).

Metode

Raziskava je bila zastavljena kot retrospektivna klinična in je vključevala bolnike z metastatskim rakom, starejše od 18 let, ki so imeli med letoma 2019–2021 na Onkološkem inštitutu v Ljubljani obsevane kostne zasevke s tehniko SBRT. Izključeni so bili vsi tisti bolniki, ki so imeli obsevane kostne zasevke z drugimi obsevalnimi tehnikami z nizko dozo. Iz medicinske dokumentacije smo pridobili demografske podatke bolnikov, vrsto in značilnosti rakavega obolenja, potek lokalnega in sistemskega zdravljenja ter toksičnost. Zbrali smo tudi doznovolumske parametre s pomočjo Kaplan-Meierjeve metode pa smo izračunali čas preživetja (angl. overall survival – OS), čas brez bolezni (angl. disease free survival – DFS) in čas lokalne kontrole (angl. local control – LC).

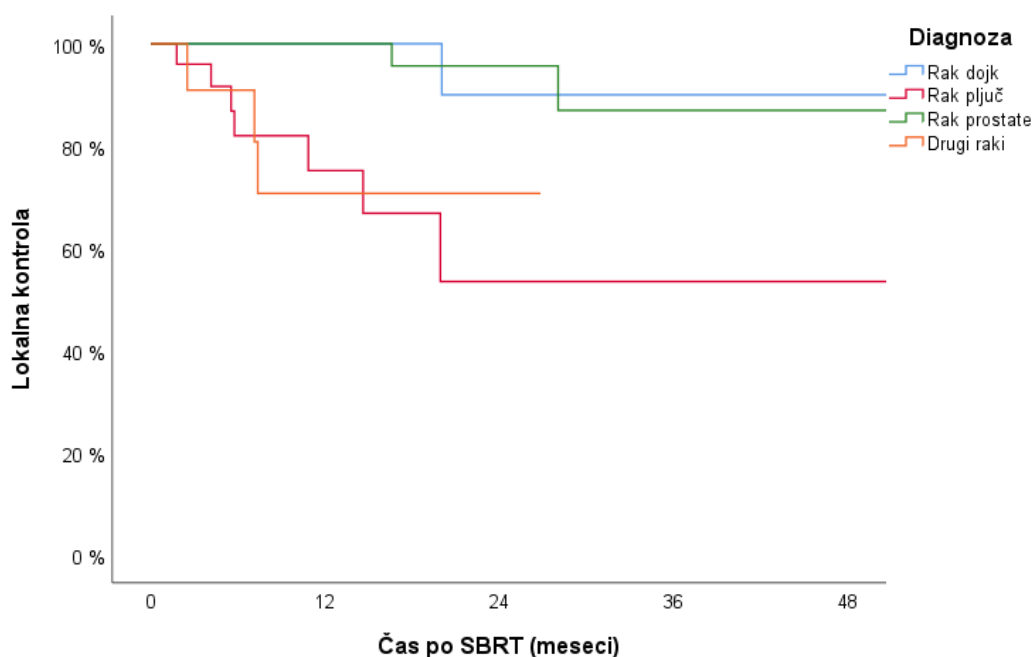
Rezultati

V raziskavo je bilo vključenih 88 bolnikov, pri katerih smo skupno obsevali 108 kostnih zasevkov. Večina bolnikov je bila moških (58/88, 65,9 %), najpogostejša histologija pa je bil karcinom prostate (34/88, 38,6 %). Dve tretjini bolnikov sta imeli obsevan en zasevek, ki je bil v večini primerov v hrbtenici (61/108, 56, 5 %). Na podlagi klasifikacije ESTRO-EORTC smo 77,8 % zasevkov opredelili kot de novo OMB. Večina bolnikov (51/88, 58,0 %) je bila obsevana s petdnevnimi odmerki z izsevanimi celokupnimi odmerki 16–35 Gy.

S srednjim časom sledenja 17,1 meseca (razpon 2,6–58,8) smo ugotavljali lokalni progres bolezni pri 14,8 % zasevkov s srednjim časom 7 mesecev. Izračunani eno- in dveletna lokalna kontrola bolezni po obsevanju SBRT sta bili 96 % in 83 %. Pri raku dojke je bila enoletna lokalna kontrola 100-odstotna, dveletna 94-odstotna, pri raku prostate je bila enoletna lokalna kontrola 100-odstotna, dveletna pa 96-odstotna. Slabši rezultat obsevanja v smislu lokalne kontrole smo opazili pri raku pljuč, kjer je bila lokalna kontrola po enem letu 74-odstotna, po dveh letih pa 59-odstotna. Lokalna kontrola bolezni se je razlikovala tudi glede na klasifikacijo metastatske bolezni (slika 1). Rezultati so pokazali, da je volumen planirnega tarčnega volumna (PTV) edini

parameter, povezan s slabšo lokalno kontrolo. V skupini zasevkov, kjer smo ugotavljali lokalno ponovitev, je bil v povprečju 77,5 cm³, v skupini zasevkov brez lokalne ponovitve pa je znašal 51,1 cm³ ($p = 0,001$).

Srednji čas do sistemskega razvoja bolezni je bil 6,2 meseca (razpon 1–43,9 mesecev), ugotovili pa smo ga pri 38 bolnikih (43,2 %) in 51 zasevkih (47,2 %), najpogosteje pri bolnikih s pljučnim rakom (25/38, 75,6 %). Ponovno SBRT je potrebovalo 5,7 % bolnikov. Povprečno celokupno preživetje je za celotno skupino bolnikov obseglo 42,7 meseca (95-odstotni interval zaupanja [37,9 ; 47,5]), srednje preživetje za celotno skupino bolnikov ni bilo doseženo, prav tako se je razlikovalo glede na status metastatske bolezni in histologijo primarnega raka.



Slika 1: Graf prikazuje lokalno kontrolo po SBRT glede na primarno histologijo raka. Op.: SBRT – stereotaktična radioterapija.

Akutna toksičnost kateregakoli gradusa se je pojavila pri 33,3 % bolnikov, stopnje 3 ali več pa le pri štirih bolnikih (4,5 %) in je vključevala bolečino in slabost, bolečino in drugo. Primerov akutne toksičnosti stopnje 4 nismo imeli. Učinki pozne toksičnosti so bili redki in najpogosteje blagi, pri 9 bolnikih (9/88, 10,2 %) so vključevali kompresijske zlome vretenc, ki so bili vsi locirani v torakalni in lumbalni hrbtenici.

Razprava

Z raziskavo smo retrospektivno opredelili učinkovitost in varnost obsevanja kostnih zasevkov s tehniko SBRT na OIL. Od uvedbe tovrstnega zdravljenja v Sloveniji oktobra 2017 do konca leta 2021 je bilo na Onkološkem inštitutu s SBRT obsevanih 108 kostnih zasevkov, najpogosteje pri raku prostate (38,6 %), raku pljuč (28,41 %) in raku dojke (19,32 %). Primerjava demografskih in kliničnih značilnosti naše skupine bolnikov kaže na to, da je izbor bolnikov za tovrstno zdravljenje v Sloveniji enak kot v tujih raziskavah. S srednjim časom sledenja 17,1 meseca smo zaznali lokalno ponovitev pri 13,9 % obsevanih zasevkih, kar je primerljivo z rezultati večjih tujih centrov, v katerih se stopnje lokalnih ponovitev gibljejo med 5–6,3 % ob 6. mesecu sledenja, 7,9–12,6 % ob 1. letu sledenja in 12,6–19,6 % ob 2. letu sledenja (7–10). Glede na posamezni histološki podtip smo dobro lokalno kontrolo opazili predvsem pri raku dojk ter pri raku prostate, nekoliko slabšo pa pri raku pljuč. Statistično pomembno boljšo lokalno kontrolo pri raku prostate so dokazali tudi Cao s sod., pri čemer pa sta bili diagnozi nedrobnoceličnega raka pljuč in ledvičnega raka povezani s slabšo lokalno kontrolo (10). Z raziskavo smo tudi ugotavljali, da je večji volumen PTV edini parameter, ki je povezan s slabšo lokalno kontrolo, kar so potrdile ugotovitve raziskav Cao s sod. in Nguyen s sod (8,9). Do sistemskega razvoja bolezni je prišlo pri

43,2 % bolnikov, s srednjim časom do progressa 6,2 meseca, ki je bil v naši skupini nekoliko krajši kot v primerjani literaturi. Povprečno celokupno preživetje je bilo za celotno skupino bolnikov 42,7 meseca, kar je slabše kot v randomizirani raziskavi SABR-COMET, kjer je bilo srednje preživetje oligometastatskih bolnikov, zdravljenih s SBRT zdravljenih, 53 mesecev (11). Naša skupina bolnikov je zdravljenje SBRT dobro prenesla. Približno tretjina (33,3 %) vseh bolnikov je opisovalo blago akutno poobsevalno bolečino, 85,2 % bolnikov pa je bilo brez poznih neželenih stranskih učinkov.

Naša raziskava ima pomanjkljivosti retrospektivne študije, vir napak so lahko tudi podatki medicinske dokumentacije, spreminjajoča se priporočila vrisovanja, priprave obsevalnih načrtov in sledenje različnim vrstam raka, majhno število bolnikov brez analize podskupin o možnih medsebojnih interakcijah in vplivu na rezultat zdravljenja SBRT ter subjektivno ocenjevanje bolečine, stanja bolnikov in stranskih učinkov terapije glede na mednarodno sprejete lestvice.

Zaključek

S primerjavo dobljenih rezultatov z rezultati tuje literature ugotavljamo dobro eno- in dveletno lokalno kontrolo bolezni, ki sta bili boljši predvsem v skupini nespinalnih kostnih zasevkov, vendar statistično nepomembni. Ugotavljali smo tudi močan vpliv histološkega podtipa bolezni, ki je pomenil boljšo lokalno kontrolo, predvsem pri raku dojke in prostate. Med doznovolumskimi parametri je bil PTV edini parameter, povezan s slabšo lokalno kontrolo in povečanim tveganjem za lokalni razsoj bolezni. Z majhnim odstotkom akutne in kronične toksičnosti zaključujemo, da je SBRT varna metoda obsevanja kostnih zasevkov, s katero dosežemo dobro lokalno kontrolo.

Viri in Literatura

1. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, idr. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* julij 2020;148:157–66.
2. Izmailov T, Ryzhkin S, Borshchev G, Boichuk S. Oligometastatic Disease (OMD): The Classification and Practical Review of Prospective Trials. *Cancers.* 31. oktober 2023;15(21):5234.
3. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, idr. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* januar 2020;21(1):e18–28.
4. Wang Z, Li L, Yang X, Teng H, Wu X, Chen Z, idr. Efficacy and safety of stereotactic body radiotherapy for painful bone metastases: Evidence from randomized controlled trials. *Front Oncol.* 19. oktober 2022;12:979201.
5. Guckenberger M, Andratschke N, Belka C, Bellut D, Cuccia F, Dahele M, idr. ESTRO clinical practice guideline: Stereotactic body radiotherapy for spine metastases. *Radiother Oncol.* november 2023;109966.
6. Lopez-Campos F, Cacicedo J, Couñago F, García R, Leaman-Alcibar O, Navarro-Martin A, idr. SEOR SBRT-SG stereotactic body radiation therapy consensus guidelines for non-spine bone metastasis. *Clin Transl Oncol.* februar 2022;24(2):215–26.
7. Cao Y, Chen H, Sahgal A, Erler D, Badellino S, Biswas T, idr. The impact of local control on widespread progression and survival in oligometastasis-directed SBRT: Results from a large international database. *Radiotherapy and Oncology.* 2023.
8. Cao Y, Chen H, Sahgal A, Erler D, Badellino S, Biswas T, idr. An international pooled analysis of SBRT outcomes to oligometastatic spine and non-spine bone metastases. *Radiotherapy and Oncology.* 2021.
9. Nguyen EK, Korol R, Ali S, Cumal A, Erler D, Louie A V, idr. Predictors of pathologic fracture and local recurrence following stereotactic body radiation therapy to 505 non-spine bone metastases. *Radiotherapy and Oncology.* 2023.
10. Cao Y, Chen H, Sahgal A, Erler D, Badellino S, Biswas T, idr. SBRT for Oligometastatic Non-Spine Bone Metastases: A Multi-Institutional Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. 2020;108(3).
11. Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie A V., Haasbeek C, idr. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* 2022;114(4).