Vloga stereotaktičnega obsevanja pri oligoprogresu raka prostate

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek
Paradigma vloge stereotaktičnega obsevanja telesa (SBRT) pri raku prostate se spreminja v skladu z razvojem novih tehnik in novimi izsledki zdravljenja. Optimalno zdravljenje ponovitve raka prostate po primarnem zdravljenju ostaja še vedno ne povsem definirano področje. Navadno vključuje različne modalnosti zdravljenja ter je v veliki meri prepuščeno subjektivnemu odločanju in izkušenosti posameznih centrov, ki se ukvarjajo s celovitim zdravljenjem raka. Majhno število bolnikov, heterogenost pristopov zdravljenja in kratek čas spremljanja so običajno dejavniki, ki omejujejo vpeljavo novega pristopa v vsakodnevno prakso. Kljub temu SBRT dobiva vse večjo vlogo na vseh stopnjah zdravljenja raka prostate in postaja obsevalna terapija bodočnosti. Smiselnost uporabe tega postopka pri oligoprogresu raka prostate je, da z uporabo lokalnega ablativnega zdravljenja izkoreninimo odporne klone rakavih celic in podaljšamo čas do zamenjave sistemskega zdravljenja.

Uvod

Oligoprogresivna bolezen je razmeroma nov klinični koncept, ki opisuje napredovanje le nekaterih metastaz pri bolnikih s sicer nadzorovano razširjeno boleznijo. Številne vrste zdravljenja, ki so izboljšale lokalno kontrolo bolezni in preživetje, vodijo tudi v razvoj odpornih klonov rakastih celic. Lokalno ablativno zdravljenje ponuja možnost lokalnega zdravljenja in je usmerjeno na odporne klone, omogoča odloženo menjavo sistemskega zdravljenja, zdravljenje je minimalno invazivno, krajše in v primerjavi s klasičnim obsevanjem zagotavlja primerljivo toksičnost. Pri tem se postavlja pomembno vprašanje glede diagnostičnih preiskav, ki jih bomo uporabili za potrditev oligoprogresa pri raku prostate. Ali je to PSMA PET CT kot najobčutljivejša preiskava, ki ima pri nas tudi dolgo čakalno vrsto?

Jasnega odgovora na to vprašanje ni, saj so dostopnosti in možnosti zdravstvenih sistemov različne. Prav tako ni jasnega odgovora glede števila metastaz. Večina raziskav se omejuje na 3–5 metastaz, verjetno pa igrata pomembnejšo vlogo anatomska lokalizacija in volumen metastaz. Ni znano, kako pogosto preiskave ponavljati, če so izsledki negativni in PSA narašča oziroma katera vrednost PSA/PSA podvojitvenega časa, naj bo indikacija za nadaljnje ukrepanje. Rak prostate je med drugimi raki poseben tudi v smislu odziva na hormonsko zdravljenje, ki tudi pri oligoprogresu igra pomembno vlogo, saj govorimo o razsejanem, na kastracijo občutljivem (rKObRP, angl. *mCSPC*), in razsejanem, proti kastraciji odpornem raku prostate (rKORP, angl. *mCRPC*). Pri slednjem ob progresu pričakujemo rezistentnejše klone rakavih celic in s tem povezan slabši odziv na zdravljenje.

Raziskave na področju oligoprogresa raka prostate

Številne raziskave, kot so SABR-COMET, STAMPEDE, HORRAD, so potrdile smiselnost uporabe SBRT pri oligometastatskem rKObRP. Pri oligoprogresu raka prostate pa do zdaj nobena od poznanih raziskav ni potrdila izboljšanja v smislu celokupnega preživetja, ki tudi ni najprimernejše merilo za ugotavljanje uspešnosti zdravljenja oligoprogresa raka prostate. So pa potrdile izboljšanje časa do progresa bolezni in podaljšanje časa do odloga sistemskega zdravljenja, kar pomembno vpliva na kakovost življenja. V multicentrični raziskavi ARTO, faze 2, so bili vključeni bolniki z rKORP in 3 ne-visceralnimi zasevki, ki so poleg zdravljenja z abirateron acetatom prejeli še SBRT obsevanje. Ugotovili so, da dodatek SBRT obsevanja podaljša čas do zamenjave sistemskega zdravljenja in podaljša čas do progresa bolezni.

Ključni podatki izbranih raziskav so predstavljeni v tabeli 1.

Raziskava	Preiskave	Število vključenih bolnikov	Frakcionacija	Sledenje	Rezultati	Toksičnost
Triggiani L. et al. 2019, **rKORP**	CT, scintigrafija skeleta	86	BED=80 Gy v 5 fr ($\alpha\beta$=3), kostne metastaze 8 Gy x 3 fr, metastaze v bezgavkah 6-7,5 Gy x 6 fr	30,7 m (4–91)	PFS po 2 letih 33,7 %, čas odloga sistemske th 21.8 m (17.8-25.8)	brez ≥ G3 toksičnosti
Nicosia L. et al. 2020	PET CT PSMA PET CT	109 z zasevki v bezgavkah (od tega 53 z oligoprogresom)	BED > 100 Gy ($\alpha\beta$=1,5), 25-48 Gy v 4–7 fr	16 m	1-letna in 3-letna LC 93 % in 86 %, čas odloga sistemske th 7,8 m (1,7-54,8)	brez ≥ G2 toksičnosti
Deek MP. et al. 2021, **rKORP**	CT, MR, scintigrafija skeleta, PET CT	68, 1–5 progresivnih lezij		30,9 m (4,40-54,6)	PFS 10,8 m, čas odloga 15,6 m	
Ingrosso et al. 2021 **rKORP**	CT, scintigrafija skeleta, PET CT, PSMA PET CT	34, do 5 lezij	30 Gy v 3–5 fr	25 m (16–30,7)	2-letni PFS 32,9 %, čas odloga sistemske th 15,2 m	brez ≥ G2 toksičnosti
Franzese et al., rKORP, 2022		53, do 3 lezije	36 Gy (18–60 Gy) v 1–8 fr	24,9 m	Srednji PFS 8,93 m, 2-letni PFS 24,5 %, čas do polimetastatskega progresa 33,7 m	
Valeriani et al., rKORP, 2022	CT, scintigrafija skeleta, PET CT, PSMA PET CT	57 (53 ≤ 5 lezij, 4 5–6 lezij)	30 Gy v 3–5 fr	25,2 m (17,1–44,5)	1-letni radiološki PFS 50,4 % in 1-letni čas odloga sistemske th 49,8 %	56 bolnikov ≤ G2, 1 bolnik > G2 toksičnost
RADIANT 2024, faza 2, nerandomizirana raziskava		70, GU (32, od tega KORP 16 in 2 KObRP), dojka, GI-rak, do 5 lezij	30–35 Gy, 5 fr, vretenca tudi 24 Gy v 2 fr	12,3 m (8,2–21,6)	za GU-rake čas odloga sistemske th 17,6 m	6 GU bolnikov ≥ G2 toksičnost
TRAP 2024, **faza 2, rKORP**	CT, scintigrafija skeleta, PET CT	40, do 2 progresivni leziji (kosti, bezgavke, pljuča, prostata) < 6 cm	30 Gy v 5 fr	6 m		≥ G3 toksičnost povezana s SBRT 2,5%

Tabela 1: Raziskave zdravljenja s SBRT pri oligoprogresu raka prostate

Okrajšave: fr – frakcije, m – meseci, PFS – čas brez progresa bolezni (angl. *progression free survival*), th – terapija, GU – genitourinarni, GI – gastrointestinalni, KORP – proti kastraciji odporen rak prostate, KObRP – na kastracijo občutljiv rak prostate.

Večina raziskav je retrospektivnih oziroma kombiniranih raziskav faze 1, kjer so poleg oligometastatskih rakov vključeni še bolniki z oligoponovitvijo (večinoma v bezgavkah ali kosteh) in oligoprogresom (večinoma pri rKORP). Trenutno potekata randomizirani kontrolirani raziskavi faze 2 FORCE in STAR TRAP, katere rezultate lahko pričakujemo v prihodnjih letih. Navedene retrospektivne raziskave so pokazale, da lahko pri oligoprogresu raka prostate pričakujemo podaljšanje časa do zamenjave sistemskega zdravljenja povprečno za približno 16 mesecev ob pričakovani minimalni toksičnosti zdravljenja. Pred kratkim je bila objavljena metaanaliza zdravljenja rakov s SBRT. Največ podatkov za uporabo SBRT, predvsem retrospektivnih raziskav je za rak prostate in rak ledvic. Za rak prostate je bil srednji čas do progresa 8,9–16,6 mesecev, preživetje brez progresa po enem letu pa 53 %.

Zaključek

Uporaba SBRT pri oligoprogresu raka prostate naj temelji na upoštevanju številnih dejavnikov, kot so:

- predhodno trajanje odziva na sistemsko zdravljenje,
- obseg in hitrost napredovanja bolezni,
- mesto in obseg progresa,
- bolnikovi dejavniki tveganja,
- spremljajoči simptomi,
- prenašanje in vrste predhodnega zdravljenja,
- vrste zdravljenja, ki so bolniku še na voljo.

Tako bomo lahko bolniku zagotovili optimalno oskrbo, podaljšali čas do progresa oziroma čas do zamenjave sistemskega zdravljenja.

Viri in literatura

1. Triggiani L, Mazzola R, Magrini SM, Ingrosso G, Borghetti P, Trippa F, et al. Metastasis-directed stereotactic radiotherapy for oligoprogressive castration-resistant prostate cancer: a multicenter study. World J Urol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Nov 8];37(12):2631–7. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-019-02717-7
2. Deek MP, Tran PT. Oligometastatic and Oligoprogression Disease and Local Therapies in Prostate Cancer. Cancer J [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Nov 9];26(2):137–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205538/
3. Ingrosso G, Detti B, Fodor A, Caini S, Borghesi S, Triggiani L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy in castration-resistant prostate cancer patients with oligoprogression during androgen receptor-targeted therapy. Clinical and Translational Oncology [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Nov 8];23(8):1577–84. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-021-02553-5
4. Yaney A, Stevens A, Monk P, Martin D, Diaz DA, Wang SJ. Radiotherapy in Oligometastatic, Oligorecurrent and Oligoprogressive Prostate Cancer: A Mini-Review. Front Oncol [Internet]. 2022 Jun 8 [cited 2024 Nov 9];12:932637. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9213742/
5. Tan VS, Padayachee J, Rodrigues GB, Navarro I, Shah PS, Palma DA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for oligoprogressive solid tumours: A systematic review and meta-analysis. Radiotherapy and Oncology. 2024 Nov 1;200:110505.