

Stereotaktična radioterapija telesa pri bolnikih s pljučnim rakom

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with lung cancer

Karmen Stanič¹ in Martina Vrankar¹

¹Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

POVZETEK

Stereotaktična radioterapija telesa (SBRT) bolnikov s pljučnim rakom je metoda zdravljenja bolnikov v zgodnjem stadiju bolezni, ki nimajo prizadetih regionalnih bezgavk. Standardno so ti bolniki zdravljeni z operacijo, ki pa je lahko preveč tvegana zaradi starosti, spremljajočih bolezni ali slabe pljučne funkcije. V teh primerih smo bolnikom nudili druge načine zdravljenja, kot so tridimenzionalno konformno obsevanje, radiofrekvenčna ablacija ali pa le podporna terapija. S temi pristopi je bila kontrola rakave bolezni in preživetje bolnikov občutno slabše kot z operacijo. Obsevanje s tehniko SBRT pa bolnikom ponuja primerljive rezultate zdravljenja kot operacija ob manjšem tveganju za poslabšanje pljučne funkcije kot standardno obsevanje. Zaradi manjšega števila obsevanj je zdravljenje krajše in bolnikom bolj prijazno. Vse to bolnikom omogoča boljši izid zdravljenja in boljše kakovost življenja ter je zato že postalo del svetovnih smernic za zdravljenje neoperabilnega raka pljuč v zgodnjem stadiju bolezni in tistih, ki operacijo odklonijo.

Ključne besede: Stereotaktična radioterapija telesa (SBRT), obsevanje, pljučni rak, neželeni učinki obsevanja

ABSTRACT

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is used for treatment of early stage lung cancer for patients without lymph node involvement. The standard treatment option for early disease is surgical resection; however, this type of treatment might be too risky due to age, co-morbidities and an impaired lung function. Traditionally, the three-dimensional conformal radiotherapy (3D CRT), radiofrequency ablation or symptomatic palliative treatment have been used for these patients in the past, but significantly worse local control of disease and survival rates were achieved compared to surgery. The SBRT technique offers patients with lung cancer treatment results comparable to surgery and a lower risk of impaired lung function compared to the standard 3D CRT. Due to a lower number of fractions, the whole treatment is shorter and more convenient for the patient. This enables patients a better treatment outcome and an increased quality of life; and therefore it has become part of the global guidelines for treatment of inoperable lung cancer in the early stages of the disease and for those who refuse surgery.

Key words: stereotactic body radiation therapy (SBRT), radiotherapy, lung cancer, radiation toxicity

UVOD

Pljučni rak je v svetu in pri nas glavni vzrok umrljivosti zaradi raka. V Sloveniji je bil leta 2012 pljučni rak po pogostnosti na četrtem mestu med vsemi raki, letno še vedno zbolijo preko tisoč bolnikov.¹ Približno 85 % bolnikov ima nedrobnocelično obliko pljučnega raka (NDPR) in med temi 15 % zgodnji stadij bolezni (stadij I, T1-2N0M0), ki ima najboljše možnosti za ozdravitev. Standardno zdravljenje teh bolnikov je operacija, vendar je ta možna samo pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti in brez resnejših spremljajočih bolezni. Takšnih bolnikov pa je relativno malo, saj je pljučni rak najpogostejši med starejšimi bolniki in kadilci, ki imajo veliko s kajenjem povezanih bolezni, pa tudi drugih sočasnih bolezni, zato je operacija zanje pogosto preveč tvegana. Poleg medicinsko neoperabilnih je nekaj bolnikov, ki jih ni možno operirati zaradi tehničnih razlogov, nekaj pa jih operacijo odkloni. V vseh teh primerih predstavljajo nekirurške metode edino možnost zdravljenja.

STANDARDNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NDPR STADIJA I

Standardno zdravljenje bolnikov z NDPR v stadiju I je lobektomija, odstranitev celega pljučnega režnja, ki prinaša možnost 5-letnega preživetja v 60 do 70 %.² Neoperabilne bolnike in tiste, ki operacijo odklonijo, smo do zdaj zdravili s tridimenzionalnim (3D) konformnim obsevanjem. Pri tem načinu zdravljenja bolniki prejmejo celokupno dozo 60 - 66 Gy, s 30 - 33 obsevanji, zato je čas zdravljenja precej dolg in traja 6 do 7 tednov. Dolgotrajna preživetja tako zdravljenih bolnikov pa so skoraj enkrat nižja kot pri zdravljenju z operacijo, 5-letno preživetje znaša 10 do 30 %.³ Surgery is believed to offer the best prospects for cure for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC)

NEZDRAVLJENI BOLNIKI NDPR STADIJA I

Zaradi odsotnosti simptomov raka se pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi neredko odločimo za podporno terapijo, po podatkih je takšnih bolnikov celo do 30 %.^{4,5} V ZDA poročajo, da imajo bolniki, starejši od 65 let, z nezdravljeno zgodnjo obliko bolezni 33-odstotno 6-mesečno umrljivost, dvoletno pa 73 %.⁶ Podatki iz Nizozemske kažejo na 6- do 7- mesečno preživetje nezdravljenih bolnikov z NDPR stadija I.^{4,5} Raziskava pri starostnikih (> 75 let) s kronično obstruktivno boleznijo (KOPB) in NDPR stadija I kaže, da imajo nezdravljeni bolniki s tumorji T1 5-letno preživetje 9-odstotno, s tumorji T2 pa 3-odstotno. Bolniki z enakimi tumorji, ki so se zdravili, pa so imeli 5-letno preživetje od 7- do 48-odstotno, odvisno od stopnje KOPB.⁷

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE (SBRT)

Stereotaktično obsevanje (SBRT - stereotactic body radiotherapy) je zelo natančna tehnika zunanega obsevanja tumorja kjerkoli v telesu zunaj lobanje, pri čemer običajno uporabljamo 1 do 8 obsevanj (frakcij) in visoko dozo na posamezno frakcijo. Načela in postopki SBRT so se razvili iz postopkov kranialne radiokirurgije v devetdesetih letih prejšnjega stoletja v Bolnišnici Karolinska na Švedskem in so jih hitro prevzeli ter nadgradili raziskovalci na Japonskem in v Nemčiji.^{8,9} Sprva se je definicija SBRT nanašala predvsem na imobilizacijo bolnikov v posebnih okvirjih, kar je omogočalo ponovljiv položaj bolnika med obsevanjem in opredelitev tarče v prostoru v skladu s stereotaktičnim principom. Vendar ta zgodnja tehnika ni omogočala kontrole premikov tumorja, ki nastane zaradi gibanja pljuč ob dihanju. Z razvojem obsevalnih naprav in tehnik slikanja med obsevanjem pa tako zapletene tehnike imobilizacije niso več potrebne, saj pri vsakem obsevanju lahko kontroliramo lego ter ujemanje tumorja s planiranim tarčnim volumnom (PTV) s t. i. slikovno vodeno kontrolo obsevanja. PTV običajno vključuje tumor z robom, ki zajema možno širitev malignih celic v neposredno bližino in premike zaradi gibanja organov ter dnevnih premikov bolnika ob nastavitvi na obsevalno mizo. Za imobilizacijo zadošča vakuumaska blazina ali fiksacijska maska. Zaradi posebnih zahtev tehnike SBRT so za obsevanje primerni le linearni pospeševalniki, ki omogočajo slikovno vodeno kontrolo med obsevanjem. Na onkološkem inštitutu v Ljubljani imamo dva pospeševalnika, ki zadoščata vsem kriterijem.

Za to tehniko obsevanja se uporablja tudi izraz SABR (stereotaktično ablativno obsevanje telesa), saj je cilj takšnega obsevanja uničenje in porušena struktura tkiva znotraj PTV, v nasprotju s standardnim obsevanjem, kjer je cilj sterilizacija tumorja ob ohranjeni tkivni strukturi. Pri stereotaktičnem obsevanju sta v PTV vključena tumor in ozek rob, ki zajema mikroskopsko širjenje tumorskih celic v neposredno okolico tumorja, ni pa potreben širši rob zaradi premika organov, ker premike vključuje postopek priprave na obsevanje. Takšni tarčni volumni omogočajo obsevanje s hitrim padcem doze izven PTV, s čimer zmanjšamo škodo na tkiva v bližnji okolici. Zaradi opisanega ablativnega efekta obsevanja to ni izvedljivo, če tumor leži v neposredni bližini rizičnih organov, saj bi njihova radiacijska poškodba lahko vodila do usodnih zapletov zdravljenja.

DOZA OBSEVANJA IN ŠTEVILO FRAKCIJ

V dosedanjih raziskavah se je razlikovalo tako število kot doza posameznih frakcij obsevanja, pa tudi način predpisovanja doze. V veliki japonski retrospektivni raziskavi so ugotovili, da morata biti doza in število frakcij takšna, da je biološko ekvivalentna doza obsevanja (BED) večja od 100 Gy. Rezultati raziskave so pokazali, da so imeli tako obsevani bolniki 5-letno kontrolo

lokalne bolezni v 83 %, bolniki, ki so prejeli manj kot 100 Gy BED, pa le v 36 %.¹⁰ Zviševanje BED-doze nad 146 Gy pa glede na podatke meta-analize 34 observacijskih študij verjetno celo negativno vpliva na preživetje.¹¹

Najpogosteje uporabljene sheme obsevanja v raziskavah so bile: 3 frakcije po 18 Gy, 4 frakcije po 12 Gy in 5 frakcij po 11 Gy. Obsevanje z eno samo frakcijo in dozo med 26 in 34 Gy se v praksi uporablja le redko. Bolj pogosto se uporablja obsevanje z večjim številom frakcij, s čimer se izognemo neželenim učinkom na občutljiva zdrava tkiva. Med posameznimi obsevanji je potreben vsaj 24 urni razmik. Pri zdravljenju s pet ali več frakcijami obsevamo običajno vsak dan, pri treh ali štirih frakcijah pa vsak drugi dan.

REZULTATI DOSEDANJIH RAZISKAV

Retrospektivna raziskava onkološkega centra na Nizozemskem je analizirala podatke 676 bolnikov, v kateri so bolniki prejeli od 54 do 60 Gy in glede na tveganje za rizične organe pri tem uporabili 3 do 8 frakcij. Več kot 56 % bolnikov je imelo tumorje, manjše od 3 cm (T1). Lokalna kontrola bolezni je bila odlična, po dveh letih je bilo lokalnih ponovitev le 4,9 %, regionalnih 7,8 %, oddaljenih zasevkov pa 10,5 %. Po petih letih so bili rezultati zdravljenja naslednji: 12,7 % lokalnih ponovitev, 14,7 % regionalnih in 19,9 % oddaljenih zasevkov. Oddaljeni zasevki, ki so se pojavili v povprečju po 8,3 meseca, so predstavljali kar 46 % vseh ponovitev bolezni. Manj pogoste so bile lokoregionalne ponovitve (34 % bolnikov), med temi bolniki kasneje pri večini (83 %) niso opažali oddaljenih zasevkov.¹²

Leta 2003 je Timmerman objavil rezultate raziskave faze I, ki je preučevala zviševanje doze obsevanja, in potrdila, da je obsevanje z dozo 3 x 20 Gy varno za bolnike s T1-2 perifernimi tumorji.¹³ V naslednji raziskavi je ista skupina raziskovalcev primerjala dozo 3 x 20 Gy in 3 x 22 Gy pri bolnikih s T1-2 centralno ležečimi tumorji, vendar sta se obe dozi izkazali kot preveč toksični.¹⁴

RTOG 0236 je bila multicentrična raziskava faze II, v kateri so 55 bolnikov s perifernimi tumorji obsevali z dozo 3 x 18 Gy in pri tem dosegli 48-odstotno preživetje brez znakov ponovitve bolezni (DFS) in 56-odstotno celokupno preživetje v dveh letih ter 40-odstotno v petih letih. Lokalna kontrola po treh letih je bila 98-odstotna, srednje preživetje bolnikov pa je bilo 48 mesecev. Stopnja akutne pljučne toksičnosti je bila sprejemljiva; pnevmonitis stopnje 3 so opažali pri 7 % bolnikov, stopnje 4 pa pri manj kot 4 % bolnikov.^{15,16,17}

Tabela 1. Nekaj izbranih raziskav

Avtor	Število bolnikov	Skupna doza / število frakcij	3-letna lokalna kontrola	3-letno celokupno preživetje
Timmerman (RTOG 0236) ¹⁷	55	54 Gy / 3	98 %	56 %
Lagerwaard ¹⁸		60 Gy / 3–8	97 %	64 %
Baumann ¹⁹	57	54 Gy / 3	92 %	60 %
Nagata ²⁰	45	48 Gy / 4	94 %	72–83 %
Senthi ¹²		54–60 Gy / 3–8	96 %	67 %
Fakiris ²¹	70	60–33 / 3	88 %	43 %
Videtic (RTOG 0915) ²²	41	34 / 1	97 (2l)	63
Videtic (RTOG 0915) ²²	45	48 / 4	93 (2l)	78

PRIMERJAVA Z OPERATIVNIM ZDRAVLJENJEM

V meta-analizo, objavljeno leta 2014, je bilo vključenih 40 SBRT in 23 kirurških raziskav. Ugotovili so, da so bili rezultati celokupnega preživetja in preživetja brez znakov bolezni po prilagoditvi glede na starost ter delež operabilnih bolnikov primerljivi med SBRT in operativnim zdravljenjem.² Tudi sistematični pregled 45 poročil, ki so vključevala 3.771 bolnikov, zdravljenih s SBRT, je pokazal, da je 2-letno preživetje s 70 % primerljivo kot pri operiranih bolnikih z 68 %.²³ The objective outcome data should form the basis for planning future studies and commissioning SABR services. Materials and methods Standard systematic review methodology extracting patient and disease characteristics, treatment and outcome data from published articles reporting patient data from populations of 20 or more Stage I NSCLC patients treated with SABR with a median follow up of minimum of 1 year. The individual outcome measures were corrected for stage and summary weighted outcome data were compared to outcome data from a large International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC

Raziskava, narejena le v eni ustanovi, je primerjala zdravljenje z lobektomijo in SBRT pri bolnikih stadija I. Uspeh zdravljenja je bil podoben pri obeh skupinah, kljub temu, da je bil kar pri 33 % operiranih bolnikih stadij bolezni po oceni patologa višji in so zato bolniki v 20 % prejeli še dodatno kemoterapijo, medtem ko nihče od bolnikov, zdravljenih s SBRT, ni prejel dodatnega zdravljenja.²⁴

Žal so vsi poskusi randomiziranih raziskav med obema načinoma zdravljenja zvoedeni zaradi počasnega vključevanja bolnikov. V lanskem letu so objavili združene rezultate raziskave ROSEL (nizozemska raziskava) in STARS (ameriška raziskava). Kombinirani rezultati so pokazali, da je celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih s SBRT, celo boljše od operiranih bolnikov, 95 % proti 79 % (p = 0,037). Po 3-letnem srednjem sledenju 58 bolnikov je bilo preživetje brez znakov bolezni primerljivo, 86 % za SBRT in 80 % za kirurgijo (p = 0,54). Le 10 % bolnikov, zdravljenih s SBRT, je imelo neželene učinke stopnje 3 ali 4, med operiranimi bolniki pa je bilo takšnih 33 %. Kljub majhnemu številu bolnikov združeni rezultati obeh raziskav kažejo na to, da sta pri operabilnih bolnikih v stadiju I metodi zdravljenja med seboj primerljivi.²⁵ To potrjujejo tudi objavljeni podatki o operabilnih bolnikih, ki so kirurški poseg odklonili in so se odločili za SBRT. Japonci so

poročali o 76-odstotnem 3-letnem preživetju, Nizozemci pa o 85-odstotnem.^{26,27}

ZDRAVLJENJE STAREJŠIH BOLNIKOV

Po podatkih iz literature starejši bolniki s spremljajočimi boleznimi in NDPR stadija I pogosto niso zdravljeni, pač pa je primerna le podporna terapija. Nizozemska raziskava je pokazala, da se je z uvedbo SBRT število starejših bolnikov s pljučnim rakom stadija I, ki jim ne ponudijo nobenega zdravljenja, pomembno zmanjšalo in hkrati izboljšalo preživetje te starostne skupine iz 16 na 21 mesecev. Absoluten porast obsevanih bolnikov je bil 16 %.⁴ Druga raziskava pri osemdesetletnikih s perifernimi tumorji je pokazala majhno toksičnost in 74-odstotno dvoletno preživetje ter nobenih lokalnih ponovitev v tem obdobju.²⁸ V retrospektivni japonski raziskavi so pri 109 osemdesetletnikih, zdravljenih s SBRT, poročali o 71-odstotnem specifičnem preživetju zaradi raka pljuč v treh letih, celokupno preživetje pa je bilo 54-odstotno. Bolnike so dodatno razdelili na potencialno operabilne in neoperabilne, skupini sta bili primerljivi po velikosti. Potencialno operabilni bolniki so imeli s SBRT boljše preživetje kot neoperabilni, 58 % proti 48 % (p < 0,01), kar kaže na številne druge vzroke umrljivosti pri tej populaciji.²⁹

POSTOPEK ZDRAVLJENJA

Zdravljenje s SBRT-tehniko smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani uvedli aprila 2016. Vsi bolniki s pljučnim rakom so obravnavani na multidisciplinarnem konziliju, kjer je odločitev o najprimernejšem zdravljenju podana na podlagi izvidov opravljenih preiskav, stadija bolezni, starosti in spremljajočih bolezni. Bolniki, ki so kandidati za SBRT, morajo imeti citološko ali histološko potrjeno diagnozo NDRP. Po sklepu konzilija se lahko obsevajo s SBRT tudi bolniki brez citološko oz. histološko potrjene NDPR, če bi diagnostični postopek ogrozil njihovo življenje, obenem pa mora radiolog na podlagi radioloških meril potrditi veliko verjetnost za maligni tumor v pljučih. V tem primeru mora biti opravljena preiskava PET/CT in potrjeno kopičenje FDG v tumorju ali pa mora radiolog na osnovi vsaj dveh CT-preiskav potrditi rast tumorja. Obsevati je možno tumorje, ki so manjši od 5

cm, so vsaj 2 cm oddaljeni od glavnih dihalnih poti in niso obdani z atelektazo. Bolniki morajo biti v primerni kondiciji za sodelovanje pri postopku priprave in obsevanja (stanje zmogljivosti po WHO 0-2). Pljučna funkcija mora biti primerna, čeprav omejitve na osnovi vrednosti pljučnih parametrov niso natančno določene.

Bolnik mora imeti opravljen izhodni/diagnostični CT z i. v. kontrastom (razen v primeru kontraindikacij) ali PET/CT, ki je narejen znotraj 6 tednov pred načrtovanim obsevanjem.

V nasprotju z intrakranialnim stereotaktičnim obsevanjem, pri katerem se tumor sorazmerno malo giblje, sta glavna izziva SBRT pljučnih tumorjev gibanje organov in zunanji premiki bolnika. Za zmanjšanje vpliva premika organov se pri SBRT za pripravo bolnikov na obsevanje uporablja 4D-CT, ki pokaže gibanje tumorja v vseh fazah dihanja, kar nato upoštevamo pri planiranju.

Zaradi dolžine trajanja celotnega postopka in z namenom, da se bolnik čim manj premika, je zelo pomembno udobje bolnika med celotnim postopkom priprave ter kasneje obsevanja. Možnih je več načinov imobilizacije, najpogosteje bolnik leži v vakuumski blazini z rokami navzgor. (Slika 1 in 2)



Slika 1. Priprava bolnika na obsevanje. Ob vsakem obsevanju je treba bolnika namestiti v isti položaj kot ob pripravi in lego natančno preveriti tudi z dodatnim slikanjem.



Slika 2. Podlaga za SBRT z vakuumsko blazino, s katero zmanjšamo premike med obsevanjem na najmanjšo možno mero.

Na CT-posnetkih zdravnik natančno oriše tumor in zdrava tkiva ter organe. Za vsakega od teh tkiv in organov moramo pri pripravi obsevalnega načrta upoštevati dovoljeno dozo, ki jo določeno tkivo lahko prejme, da se izognemo resnim neželenim učinkom, ki se lahko pojavijo že med zdravljenjem, še pogosteje pa kasneje

po zdravljenju. Obsevalni načrt pripravi medicinski fizik s poglobljenim znanjem s področja sevanja, za potrditev vsakega obsevalnega načrta pa se odloči radioterapevt, ki bolnika pozna in upošteva njegove morebitne druge bolezni ali lastnosti, ki bi lahko vodile v zaplete zdravljenja. (Slika 3 in 4)



Slika 3. Plan obsevanja. Tumor obsevamo z več polji iz različnih smeri, ki so usmerjene v tumor.



Slika 4. Plan obsevanja na vzdolžnem rezu.

Za pravilen potek in izvedbo obsevanja pod nadzorom zdravnika ter fizika poskrbijo radiološki inženirji. Ob vsakem posameznem obsevanju s slikovnim preverjanjem kontroliramo ujemanje trenutne lege tumorja in načrtovanega obsevalnega polja.

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA S SBRT

Velika natančnost priprave, načrtovanja in SBRT-obsevanja je nujna, saj so posledice neustreznega obsevanja lahko nevarne. Če tumor zgrešimo, je zdravljenje neuspešno, po drugi strani pa lahko z visoko dozo obsevamo občutljive zdrave strukture, ki ne prenesejo visoke doze obsevanja, in povzročimo resne zaplete zdravljenja. Pri zdravljenju perifernih tumorjev lahko del prsne stene prejme visoko dozo, kar povzroči poškodbe kože, mehkih tkiv, kosti ali živčevja. Akutne kožne spremembe, ki se običajno pokažejo 3 do 6 tednov po obsevanju, se kažejo kot akutna

rdečina, zelo redko kot ulceracija, pozne pa kot hiperpigmentacija in fibroza. Medtem ko vsi bolniki po operaciji izkusijo določeno stopnjo bolečine, je nevropatična bolečina pri SBRT redka. Pri visoki dozi na prsno steno so možni zlomi reber, ki so običajno asimptomatski, le pri tretjini bolnikov je potrebno zdravljenje z analgetiki. Več zlomov so opazili pri ženskah in bolnikih z zvišanim indeksom telesne mase.^{30,31}

Največjo skrb za zaplete je povzročala možnost povečanega števila pnevmonitisov, še posebej pri bolnikih z okrnjeno pljučno rezervo. Toksičnost na pljučno tkivo stopnje 3 (ki zahteva zdravljenje s kortikosteroidi in kisikom ter močno vpliva na kakovost življenja bolnikov) so pri perifernih tumorjih v RTOG 0236 raziskavi opazili v 16 %. Združeni rezultati iz več raziskav pa kažejo, da je pnevmonitisov od 3 do 11%.³³ V nasprotju s 3D-konformnim obsevanjem, kjer povprečna doza, ki jo prejme pljučno tkivo in volumen pljuč, ki prejme 20 Gy, napovedujeta možnost za nastanek pnevmonitisa, pri SBRT te povezave niso opazili.¹⁶

Večjo toksičnost so zasledili pri obsevanju centralnih tumorjev. Poročali so, da je tveganje za toksičnost stopnje 3 do 5 enajstkrat večja pri obsevanju centralnih kot perifernih tumorjev.¹⁴ Predvsem v zgodnji fazi uvajanja tehnike so opazili posamezne fatalne krvavitve zaradi visoke doze na večje žile, zato so že zgodaj prilagodili dozo in povečali število obsevanj (frakcij) pri zdravljenju centralnih tumorjev.¹⁴

Drug zaplet zaradi obsevanja centralnih tumorjev je toksičnost na požiralnik. V akutni fazi se kaže kot ezofagitis, bolečina in ulceracija, v kroničnem poteku pa kot ulceracija, stenoza, krvavitev ali perforacija. Pri obsevanju centralnih tumorjev z eno frakcijo so zabeležili toksičnost stopnje >2 pri 6%, stopnje >3 pa pri 5–6,8%.^{33,35} Pri obsevanju s 3–5 frakcijami je opisana toksičnost stopnje >3 v 1,6–5,9%.^{36,37} V več raziskavah se je izkazalo, da doza, ki jo prejme določen volumen požiralnika (1 oz. 5 cm³) in maksimalna doza na požiralnik, jasno napovedujejo tveganje za nastanek toksičnih učinkov. V eni od raziskav so vse zaplete stopnje >3 opazili pri bolnikih, ki so imeli sočasno obsevanje več lezij na pljučih ali predhodno obsevanje pljuč.³⁷ V drugih raziskavah pa so toksičnost opisovali pri bolnikih, ki so po SBRT prejeli sistemsko terapijo z gemcitabinom ali adriamicinom, po aplikaciji vaskularnih endotelialskih rastnih faktorjev (VEGF) ali po iatrogeni mehanski manipulaciji požiralnika.^{35,39}

Raziskovalce je v eni od raziskav zanimal pogled bolnikov na SBRT oz. na operativno zdravljenje. Vsi bolniki (39), ki so pred SBRT že imeli izkušnjo z operacijo, so poročali o krajšem okrevanju, o manjši tesnobi, povezani z zdravljenjem in manjši potrebi po negi; 79,5% bolnikov je bilo bolj zadovoljnih s SBRT kot operacijo in 89,7% bi raje izbralo SBRT za začetno zdravljenje.⁴⁰

ZAKLJUČEK

Od leta 1995, ko je Blomgren poročal o prvih kliničnih rezultatih SBRT, je po številnih tehnoloških izboljšavah SBRT danes uveljavljena tehnika, ki se varno in uspešno uporablja po svetu ter jo tudi v Sloveniji uvajamo kot del smernic za zdravljenje NDPR. S SBRT zdravimo bolnike z zgodnjo obliko neoperabilnega NDPR (stadij I), lokalne recidive, pa tudi bolnike z operabilnim rakom, ki operacijo odklonijo. Zdravljenje s SBRT omogoča bolnikom z NDPR stadija I primerljivo lokalno kontrolo kirurškim pristopom zdravljenja in nudi skoraj enkrat daljše 5-letno preživetje kot standardno obsevanje. Metoda ob upoštevanju strokovnih priporočil povzroča sorazmerno malo toksičnosti in je primerna tudi za starejše bolnike ter bolnike s slabšo pljučno funkcijo. Ker je število obsevanj manjše in je skupen čas zdravljenja skrajšan na teden do dva, je zdravljenje za bolnika bolj prijazno, kar prispeva k večji kakovosti življenja, predvsem starejših bolnikov.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2012, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka. Register raka Republike Slovenije 2016. Rak v Sloveniji Cancer in Slovenia. 2016.
2. Zheng X, Schipper M, Kidwell K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90: 603–11.
3. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane database Syst Rev.* 2001; (2): CD002935.
4. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: A population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5153–9.
5. Haasbeek CJA, Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Slotman B, Senan S. Early-stage lung cancer in elderly patients: A population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2743–7.
6. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative Effectiveness of 5 Treatment Strategies for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer in the Elderly. *Int J Radiat Oncol.* 2012; 84: 1060–70.
7. Louie A V, Rodrigues G, Hannouf M, et al. Withholding stereotactic radiotherapy in elderly patients with stage I non-small cell lung cancer and co-existing COPD is not justified: outcomes of a Markov model analysis. *Radiother Oncol.* 2011; 99: 161–5.
8. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.* 1995; 34: 861–70.
9. Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol.* 1994; 33: 677–83.
10. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007; 2 (Suppl 3): S94–S100.
11. 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.
12. Senti S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 802–9.
13. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, et al. Extracranial Stereotactic Radioablation: Results of a Phase I Study in Medically Inoperable Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Chest.* 2003; 124: 1946–55.
14. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4833–9.

15. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early-Stage Lung Cancer. *Cancer*. 2010; 303: 1070–6.
16. Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, Michalski JM, Barriger RB, Bezjak A, et al. No Clinically Significant Changes in Pulmonary Function Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Early- Stage Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol*. 2014; 88: 1092–9.
17. Timmerman RD, Hu C, Michalski J, Straube W, Galvin J, Johnstone D, et al. Long-term Results of RTOG 0236: A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2014; 90: S30.
18. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ a, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70: 685–92.
19. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Laxet I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3290–6.
20. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamo T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63: 1427–31.
21. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. 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*. 2009; 75: 677–82.
22. Videtic GMM, Hu C, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, et al. 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: 757–64.
23. Solda F, Lodge M, Ashley S, Whittington A, Goldstraw P, Brada M. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; Systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother Oncol*. 2013; 109: 1–7.
24. Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, Creach KM, Olsen JR, Crabtree TD, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013; 8: 192–201.
25. Chang JY, Senan S, Paul M a, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 630–637.
26. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 78: S27–8.
27. Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83: 348–53.
28. Sandhu AP, Lau SKM, Rahn D, Nath SK, Kim D, Song WY, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Octogenarians With Stage I Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014; 15: 131–5.
29. Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, Kaneko T, Morita S, Handa H, et al. Stereotactic ablative body radiation therapy for octogenarians with non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 86: 257–63.
30. Kang KH, Okoye CC, Patel RB, Siva S, Biswas T, et al. Complications from stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Cancers* 2015; 7: 981–1004.
31. Stephans KL, Djemil T, Tendulkar RD, Robinson CG, Reddy CA, Videtic GMM. Prediction of chest wall toxicity from lung stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82: 974–80.
32. Woody NM, Videtic GMM, Stephans KL, Djemil T, Kim Y, Xia P. Predicting chest wall pain from lung stereotactic body radiotherapy for different fractionation schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83: 427–34.
33. Lo SS, Saghal A, Chang EL, Mayr NA, Tech BS, et al. Serious complications associated with stereotactic ablative radiotherapy and strategy to mitigate the risk. *Clinical Oncology* 2013; 20: 378–87.
34. Evans J, Gomez D, Amini A, Rebuena N, Allen P, et al. Aortic dose constraints when reirradiating thoracic tumors. *Radiother Oncol* 2013; 106: 327–332.
35. Cox BV, Jackson A, Hunt M, et al. Esophageal toxicity from high-dose, single-fraction paraspinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1; 83(5): e661–e667.
36. Wu JA, Williams E, Modh A, et al. Dosimetric predictors of esophageal toxicity after stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *Radiother oncol*, 2014 Aug; 112(2):267–271.
37. Stang KM, Alite F, Small C, et al. Novel predictors of esophageal toxicity with stereotactic body radiation therapy for central lung tumors. *J Radiat Oncol* (2016).
38. Rowe BP, Boffa DJ, Wilson LD, Kim AW, Detterbeck FC, Decker RH. Stereotactic Body Radiotherapy for Central Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. 2012; 7 : 1394–9.
39. Stephens KL, Djemil T, Diaconu C, Redda CA, Xia P, et al. Esophageal dose tolerance to hypofractionated stereotactic body radiation therapy: risk factors for late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90: 197–202.
40. Shaverdian N, Wang PC, Steinberg M, Lee P. The patient's perspective on stereotactic body radiotherapy (SBRT) vs. surgery for treatment of early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2015; 90:230–33.