

# Vloga radioterapije pri oligometastatskih gastrointestinalnih rakih

## The role of radiotherapy in oligometastatic gastrointestinal cancers

Peter Korošec, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Zdravljenje s stereotaktično radioterapijo (SBRT) se je v zadnjih letih tudi pri oligometastatskem gastrointestinalnem raku izkazalo za eno izmed pomembnejših možnosti lokalnega ablativnega zdravljenja, ki izboljšuje tako lokalno kontrolo, preživetje brez bolezni, kot tudi celokupno preživetje. Ob tem pa se je stereotaktično obsevanje izkazalo za varno metodo. Glede na lokacijo zasevkov so najpogosteje obsevani zasevki v jetrih in pljučih. Zaradi višje radiorezistentence zasevkov je potrebna večja izsevana doza (BED  $\geq 100$  Gy). Za čim manj stranskih učinkov pa je potrebna uporaba sistemov, ki zmanjšujejo gibanje tarče in povečujejo natančnost obsevanja. Večina dokazov do sedaj sicer temelji na retrospektivnih analizah in manjših prospektivnih študijah faze I in II. Rezultati prospektivnih študij faze III pa nam bodo v prihodnosti potrdili kdaj in kateri pacienti bodo imeli od zdravljenja z obsevanjem največjo korist.

**Ključne besede:** Gastrointestinalni raki, stereotaktično obsevanje, oligometastatska bolezen

### Abstract

In recent years, treatment with stereotactic radiotherapy (SBRT) has proven to be one of the most important local ablative treatment options for oligometastatic gastrointestinal cancer, which improves both local control, disease-free survival, and overall survival. However, stereotactic radiation has proven to be a safe method. Depending on the location of the nodules, the most frequently irradiated nodules are in the liver and lungs. A higher radiation dose (BED  $\geq 100$  Gy) is required due to the higher radioresistance of the metastases. In order to minimize side effects, it is necessary to use systems that reduce the movement of the target and increase the accuracy of irradiation. Most of the evidence so far is based on retrospective analyzes and smaller prospective phase I and II studies. The results of prospective phase III studies will confirm in the future when and which patients will benefit the most from radiation treatment.

**Key words:** Gastrointestinal cancers, stereotactic radiation, oligometastatic disease

## 1. Uvod

Oligometastatska bolezen (OMB) je vmesna faza med lokalno razširjeno boleznijo in polimetastatsko boleznijo, pri kateri je breme bolezni še majhno in ima lokalno zdravljenje pomembno vlogo. Sama karakterizacija, definicija in zdravljenje oligometastatske bolezni pa je v zadnjih letih močno napredovalo. Kot ena izmed učinkovitih lokalnih ablativnih metod se je izkazalo tudi stereotaktično obsevanje. To je obsevanje izredno visoke natančnosti, pri katerem ima izsevana doza ablativni učinek. Skoraj četrtnina pacientov z gastrointestinalnim rakom ima sicer že ob postavitvi diagnoze dokazano polimetastatsko bolezen. Najpogostejše lokacije zasevkov so jetra, pljuča in kosti.

## 2. Zdravljenje

Pomen uporabe lokalnih metod zdravljenja, ki pri bolnikih z oligometastatskimi gastrointestinalnimi raki, izboljšujejo tako celokupno preživetje kot lokalno kontrolo so potrdili izsledki številnih tako prospektivnih kot retrospektivnih študij. Že leta 1999 je bila objavljena prospektivna raziskava, ki je potrdila izboljšanje celokupnega preživetja bolnikov s kolorektalnim rakom in metastazami v jetrih, pri katerih je bila opravljena resekcija metastaz v primerjavi s skupino brez resekcije. Leta 2017 je bila objavljena pomembna prospektivna študija, ki je primerjala učinek dodatka lokalnega zdravljenja (radiofrekvenčna ablacija ali kirurška resekcija) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z razsojem v jetra, ki so bili primarno zdravljeni s sistemsko terapijo. Dokazano je bilo statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja

v skupini, ki je prejela dodatek lokalnega zdravljenja. Študije starejše od desetih letih, so večinoma kot izbirno metodo lokalnega zdravljenja vključevale operacijo. V zadnjem desetletju, predvsem pa v zadnjih letih pa je opazen izrazit porast študij, ki kot lokalno metodo zdravljenja uporabljajo SBRT. Zaenkrat sicer še vedno večina pridobljenih rezultatov zdravljenja oligometastatskega gastrointestinalnega raka s SBRT temelji na retrospektivnih analizah ter metaanalizah in na manjših prospektivnih študijah faze I in II. Izrednega pomena je bila leta 2019 objavljena prospektivna randomizirana študija faze II (SABR COMET), ki je vključevala več vrst oligometastatskih rakov (rak dojke, rak prostate, pljučni rak in kolorektalni rak), z do največ 5 metastazami. Dokazala je statistično pomembo izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez progressa bolezni v skupini zdravljenih s SBRT, kot v skupini zdravljenih le z paliativnim zdravljenjem. Prav tako je več retrospektivnih analiz potrdilo, da zdravljenje s SBRT omogoča tako izboljšanje lokalne kontrole, preživetja brez progressa bolezni kot tudi celokupnega preživetja. Vendar pa so bili učinki SBRT v primerjavi z metastazami drugih vrst raka inferiorni. Izkazalo se je namreč da so metastaze gastrointestinalnega raka v primerjavi z drugimi metastazami, bolj radiorezistentne in je posledično za dobro lokalno kontrolo potrebna večja izsevana doza ( $BED \geq 100$  Gy). Poleg tega na učinkovitost SBRT vplivajo tudi drugi pomembni dejavniki. Značilno pomemben je volumen obsevane metastaze. Pri volumnih  $\geq 17,5$  cc je bila tako lokalna kontrola kot preživetje pomembno slabša. Prav tako so bile potrjene razlike med vplivom SBRT jetrnih in pljučnih metastaz. Lokalna kontrola 74 je bila v primeru pljučnih metastaz boljše. Raziskovali so tudi učinek zdravljenja s sistemsko terapijo pred SBRT, v večini študij je v skupini pacientov, ki so pred SBRT prejeli sistemsko terapijo, bila lokalna kontrola slabša. Najpogostejše uporabljene frakcionacije so med tri in pet frakcijami z izsevano dozo med 30 in 60 Gy. Pacienti pa so obsevani vsak drugi dan. SBRT jeter spada med tehnično zahtevnejša obsevanja tudi zaradi gibanja tarče, kar je posledica dihanja in različne polnjenosti priležnih votlih organov. Poleg tega je vidljivost zasevkov na računalniški tomografiji pogosto slaba. Toksičnost in stranski učinki SBRT jeter so na splošno nizki. V študijah so bili stranski učinki  $\geq G3$ , redki, večinoma pod 5%, in odvisni od povprečne doze na jetra. Pogostejši so bili stranski učinki G1 in G2, v smislu slabosti, utrujenosti in prehodnega porasta transaminaz.

### 3. Zaključek

Zdravljenje s SBRT oligometastatske oblike gastrointestinalnega raka je mogoče tako pri novonastali OMB, kot tudi pri ponovljeni OMB ali inducirani OMB. Temeljnega pomena je pravilna izbira pacientov, ki poteka na multidisciplinarnem konziliju. Trenutno sicer poteka večje število prospektivnih študij faze II in III zdravljenja OMB s SBRT. V prihodnosti lahko tako pričakujemo izsledke, ki nam bodo še podrobneje razjasnili, kateri oligometastatski pacienti in kdaj imajo največ koristi od lokalnega zdravljenja s SBRT.

### Literatura

- Sheikh S, Chen H, Sahgal A, Poon I, Erler D, Badellino S, Dagan R, Foote MC, Louie AV, Redmond KJ, Ricardi U, Biswas T. An analysis of a large multi-institutional database reveals important associations between treatment parameters and clinical outcomes for stereotactic body radiotherapy (SBRT) of oligometastatic colorectal cancer. *Radiother Oncol.* 2022 Feb;167:187-194. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.018. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34952002.
- Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Senthil S, Swaminath A, Kopek N, Liu M, Schlijper R, Bauman GS, Laba J, Qu XM, Warner A, Senan S. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 May 26;S0360-3016(22)00412-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.004. Epub ahead of print. PMID: 35643253.
- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, Dingemans AC, Fournier B, Hurkmans C, Lecouvet FE, Meattini I, Méndez Romero A, Ricardi U, Russell NS, Schanne DH, Scorsetti M, Tombal B, Verellen D, Verfaillie C, Ost P. 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.* 2020 Jan;21(1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1. PMID: 31908301.

- Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P, Siva S, Meng MB, Tchelebi L, Zaorsky NG. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2021 Jan 1;7(1):92-106. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6146. PMID: 33237270; PMCID: PMC7689573.
- Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: 1–17.