

**DRUGA ŠOLA
STEREOTAKTIČNEGA
OBSEVANJA 2024**

Strokovno srečanje

DRUGA ŠOLA STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Elektronski zbornik znanstvenih prispevkov

Organizacijski odbor:

Helena Barbara Zobec Logar, Ivica Ratoša

Strokovni odbor:

Ivica Ratoša, Helena Barbara Zobec Logar, Ajra Šečerov Ermenc

Recezentni prispevkov:

Miha Oražem, Ajra Šečerov Ermenc, Ivica Ratoša, Helena Barbara Zobec Logar, Irena Oblak, Jasna But Hadžić

Urednici:

Ivica Ratoša, Helena Barbara Zobec Logar

Lektoriranje:

Jezikovna ordinacija, Marko Janša, s. p.

Založnik:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD
Onkološki Inštitut Ljubljana

Izdajatelj:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Oblikovanje:

Ivica Ratoša

V Ljubljani, 22. 11. 2024

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 215950851

ISBN 978-961-7029-90-1 (Onkološki inštitut, PDF)

Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta

<https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov>



To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno-Deljenje pod enakimi pogoji 4.0 Mednarodna.

PROGRAM SREČANJA

I. DEL

08:00-08:05

Pozdravni nagovor

08:05-08:20

SBRT in sočasna sistemska terapija – novosti

Staša Jelerčič, dr. med.

08:20-08:35

SBRT ultracentralnih tumorjev v prsnem košu

Eva Čirić, dr. med.

08:35-08:50

SBRT celiakalnega pleteža

asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med.

08:50-09:05

SBRT ali brahiradioterapija prostate?

asist. mag. Miha Oražem, dr. med.

09:05-09:15

Diskusija

09:15-09:30

Odmor

II. DEL

09:30-09:45

Možganski zasevki: SRS in sočasno sistemske zdravljenje: kako umestiti različne modalitete zdravljenja?

doc. dr. Marija Skoblar Vidmar, dr. med.

09:45-10:00

Pljuča: Oligoprogres in SBRT

izr. prof. Jasna But Hadžić, dr. med.

10:15-10:30

Dojka: Oligoprogres in SBRT

doc. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

10:30-10:45

Prostata: Oligoprogres in SBRT

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

10:45-11:00

SBRT ledvic in nadledvičnic

Ana Perpar, dr. med.

11:00-11:15

Diskusija

11:15-11:30

Satelitski simpozij 1

Dobrobit zdravljenja biokemične ponovitve raka prostate z zdravilom Xtandi - študija EMBARK.

Andrej Žist, dr. med.

11:30-12:30

Odmor (kosilo)

12:30-12:45

Satelitski simpozij 2

Sodobni pristop k zdravljenju bolnikov z rKORP

izr. prof. dr. Boštjan Šeruga

III. DEL

12:45-13:00

SBRT jetrnih tumorjev: rezultati zdravljenja na Onkološkem inštitutu Ljubljana

izr. prof. Irena Oblak, dr. med.

13:00-13:15

SBRT kostnih zasevkov: rezultati zdravljenja na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Alenka Čulk, dr. med.

13:15-13:30

Vloga SBRT pri raku glave in vratu

prof. dr. Primož Strojman, dr. med.

13:30-13:45

The future perspectives of SBRT?

Angel Montero Luis, MD, PhD

13:45-14:00

Diskusija in zaključne besede

doc. dr. Ivica Ratoša, dr. med. in doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

PREDGOVOR

Dragi udeleženci in podporniki srečanja!

V okviru Združenja za radioterapijo in onkologijo ter Sektorja radioterapije Onkološkega inštituta Ljubljana smo v novembru 2024 organizirali drugo šolo stereotaktičnega obsevanja (SBRT), ki bo namenjena poglobitvi znanja in seznanitvi z novostmi.

Stereotaktično obsevanje vstopa v onkologijo skozi široko odprta vrata, hitro se uveljavlja na vseh področjih rakave bolezni in prihaja v poštev tako pri lokalizirani kot razsejani obliki raka, za bolnika pa predstavlja sprejemljivejše zdravljenje, saj je trajanje krajše v primerjavi s konvencionalnim zdravljenjem z obsevanjem, stopnja neželenih učinkov pa je zelo majhna. Predstavljeni bodo tudi rezultati tovrstnega zdravljenja v Sloveniji.

Strokovno srečanje je namenjeno zdravnikom, specialistom ter specializantom onkologije z radioterapijo, internistične onkologije, kirurgije, interne medicine, nevrologom, radiologom, družinskim zdravnikom, medicinskim fizikom, radiološkim inženirjem, medicinskim sestram ter vsem, ki jih to področje zanima. Vabljeni k branju in poslušanju!

Ivica Ratoša in Helena Barbara Zobec Logar, v imenu organizacijskega in strokovnega odbora

VSEBINA

PREDGOVOR	3
Stereotaktično obsevanje in sočasna sistemska terapija – novosti	5
Stereotaktično obsevanje ultracentralnih tumorjev v prsnem košu	7
Stereotaktično obsevanje celiakalnega pleteža	11
SBRT ali brahiradioterapija prostate?	14
Možganski zasevki: SRS in sočasno sistemsko zdravljenje: kako umestiti različne modalitete zdravljenja?	18
SBRT in oligoprogres pri raku pljuč	22
Vloga stereotaktičnega obsevanja pri oligoprogresu raka dojk	25
Vloga stereotaktičnega obsevanja pri oligoprogresu raka prostate	28
Stereotaktično obsevanje tumorjev ledvic in nadledvičnic	31
Stereotaktično obsevanje jetrnih tumorjev: rezultati zdravljenja na Onkološkem inštitutu Ljubljana	34
Stereotaktično obsevanje kostnih zasevkov: rezultati zdravljenja na Onkološkem inštitutu Ljubljana	38
Vloga stereotaktičnega obsevanja pri raku glave in vratu	41

Stereotaktično obsevanje in sočasna sistemska terapija – novosti

Staša Jelerčič, dr. med.

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

Povzetek

Stereotaktično obsevanje telesa (SBRT) postaja čedalje bolj uveljavljena lokalno ablativna metoda kot del multidisciplinarne obravnave bolnikov z metastatskim rakom na sistemskem zdravljenju, zlasti ko gre za oligometastatsko bolezen. Nedavno objavljene smernice Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC) in Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (ESTRO) ter smernice Evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO) in združenja ESTRO so bile pripravljene z namenom čim bolj učinkovite in varne uporabe SBRT s sočasno sistemsko terapijo pri zdravljenju bolnikov z (oligo)metastatsko boleznijo ter predstavljajo usmeritev pri zasnovi bodočih kliničnih raziskav.

Uvod

Stereotaktično obsevanje telesa je izjemno natančna slikovno vodena oblika obsevanja, pri kateri tumorje obsevamo z velikimi odmerki obsevanja v zgolj nekaj frakcijah, s čimer dosežemo ugodno lokalno kontrolo z nizkim tveganjem za zaplete. SBRT je že uveljavljena metoda zdravljenja bolnikov z zgodnjim inoperabilnim rakom pljuč, kot alternativa operativnemu zdravljenju pa v zadnjem času dobiva mesto tudi pri zdravljenju omejene oblike raka prostate, jeter in ledvic.

Čedalje pogostejša pa je uporaba SBRT kot ene izmed lokalnih ablativnih metod v sklopu zdravljenja bolnikov s sicer metastatsko obliko bolezni, kjer lahko z dodatkom lokalnega ablativnega zdravljenja (LAZ) ob sistemski terapiji podaljšamo čas do napredovanja bolezni, podaljšamo čas do zamenjave sistemske terapije, bolje obvladamo simptome, ki jih povzročijo metastaze, ter ne nazadnje lahko podaljšamo tudi preživetje bolnikov. Kljub široki uporabi pristopa sočasnega zdravljenja s SBRT in sistemsko terapijo v klinični praksi pa je izsledkov raziskav glede možnih interakcij oziroma potencialnih neželenih učinkov zelo malo.

Priporočila strokovnjakov

S tem namenom sta bili oblikovani skupini strokovnjakov, ki sta po sistematičnem pregledu literature in več krogih glasovanja sprejeli priporočila za poenoteno in čim bolj varno uporabo sistemske terapije skupaj z obsevanjem: prvi projekt pod okriljem Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC) ter Evropskim združenjem za radioterapijo in onkologijo (ESTRO) se je osredotočil na priporočila glede varne uporabe SBRT ob sočasni sistemski terapiji, natančneje tarčni terapiji in imunoterapiji. Izdane smernice so podale konkretna navodila glede umestitve SBRT pri posameznih podskupinah sistemske terapije. Za večino kombinacij sistemske terapije in SBRT so tveganja za hude zaplete majhna. Za tiste kombinacije, pri katerih se pričakuje večja tveganja za zaplete, pa se priporoča daljši časovni interval med posameznimi zdravljenji, medtem ko se prilagoditev v smislu zmanjšanja doze SBRT ne priporoča. Priporočila strokovnjakov posebej poudarjajo možna klinično pomembna tveganja za neželene učinke pri kombiniranju ipilimumaba z ali brez nivolumaba in s sočasnim SBRT prsnega koša in trebuha ter pri kombiniranju bevacizumaba in sorafeniba s SBRT trebuha.

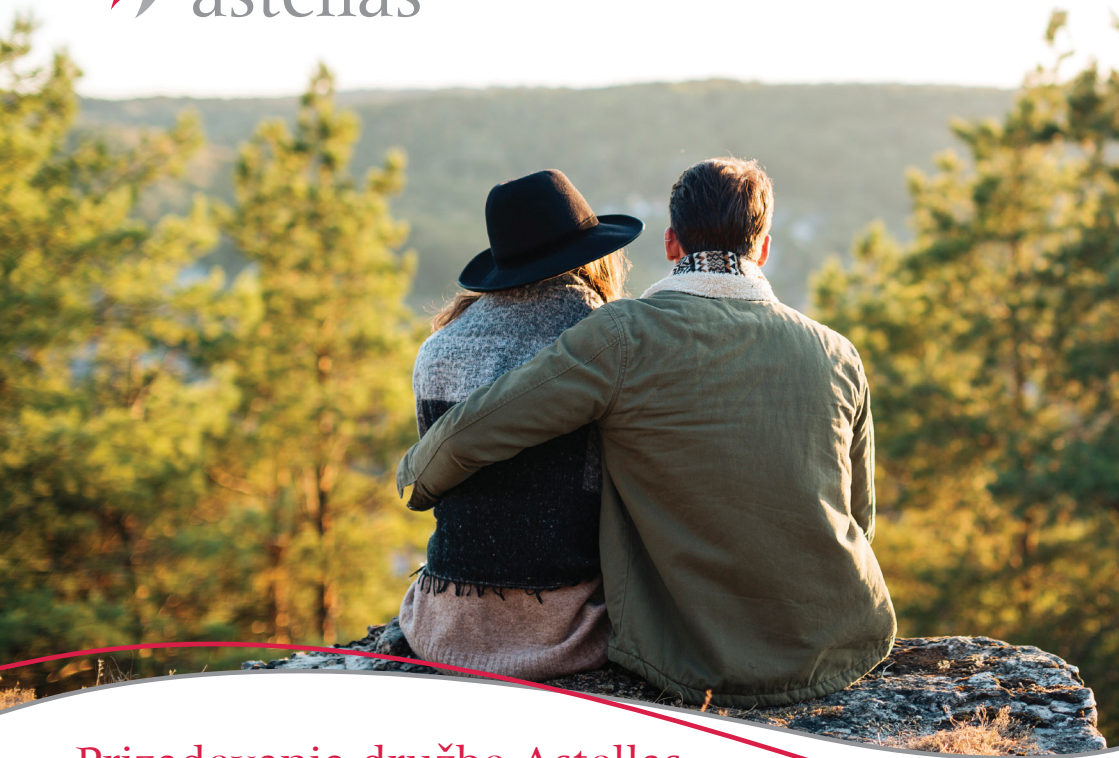
Drugi projekt, trenutno še v razvoju, je bil zasnovan v sodelovanju Evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO) in Združenja za radioterapijo (ESTRO) z namenom razširitve priporočil na širši kontekst kombiniranja sistemske terapije in obsevanja: poleg priporočil glede SBRT bodo podana navodila tudi glede kombinacij sistemske terapije s paliativnimi ali konvencionalno frakcioniranimi radikalnimi obsevanji ter posebej za obsevanja različnih delov telesa. Dokončen dokument v celotni obliki do danes še ni bil objavljen, predhodne predstavitev pa so nakazale, da bodo priporočila zajemala kar 207 možnih scenarijev različnih kombinacij. Za vsak scenarij bodo izdana priporočila o morebitni potrebni prilagoditvi zdravljenja oziroma bodo priporočila določene kombinacije v celoti odsvetovala.

Zaključek

Podatkov o neželenih učinkih pri kombiniranju sodobnih vrst sistemske terapije in SBRT je malo. Sodelovanje in poenotenje med različnimi onkološkimi združenji je zato pomemben korak v multidisciplinarni obravnavi bolnikov, ki bo olajšal delo onkologov v klinični praksi ter omogočil čim bolj učinkovito zdravljenje bolnikov in zmanjšanje morebitnih tveganj za neželene učinke.

Viri in literatura

1. Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K, et al. Metastases-directed stereotactic radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC - ESTRO OligoCare consortium. *Lancet Oncol.* 2023; 24(3): e121-132.
2. Van Aken E, Martins Branco D, De Ruysscher D, et al. ESMO-ESTRO consensus recommendations regarding the safety of combining radiotherapy with targeted agents or immunotherapy. *Annals of Oncology*, Volume 35, S1110 - S1111.
3. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2830-2838.
4. Bestvina CM, Pointer KB, Karrison T, et al. A phase 1 trial of concurrent or sequential ipilimumab, nivolumab, and stereotactic body radiotherapy in patients with stage IV NSCLC study. *J Thorac Oncol* 2022; 17: 130–40.
5. Barney BM, Markovic SN, Laack NN, et al. Increased bowel toxicity in patients treated with a vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGFI) after stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 73–80.



Prizadevanja družbe Astellas v onkologiji niso omejena le na zdravljenje, saj bolniki z rakom potrebujejo nove rešitve za boljšo kakovost življenja.

Z osredotočanjem na raziskave novih zdravljenj in tehnologij ponuja družba Astellas širok portfelj onkoloških zdravil, usmerjenih na nekatere vrste raka, ki so za zdravljenje najbolj težavne in za katere obstajajo omejene možnosti zdravljenja. Tako bolnikom z rakom in njihovim družinam dajemo upanje z iskanjem načinov za zdravljenje tistih vrst raka, za katere je malo terapevtskih možnosti, na primer napredovalega raka prostate, akutne mieloične levkemije, napredovalega raka urotelija in napredovalega raka želodca, pri katerih so deleži preživetja majhni.

V družbi Astellas sledimo svojemu izročilu znanstvenih inovacij in si dolgoročno prizadevamo narediti korak dlje od samega zdravljenja z obljubo da izboljšanje vsakega dne za tiste, ki jih je prizadel rak.

Stereotaktično obsevanje ultracentralnih tumorjev v prsnem košu

Eva Ćirić, dr. med.

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

Povzetek

Stereotaktično obsevanje (SBRT) je uveljavljeno zdravljenje lokalno omejenih primarnih pljučnih tumorjev pri bolnikih, ki niso primerni za operacijo. Metoda zagotavlja dobro lokalno kontrolo bolezni in je široko sprejeta tudi za zdravljenje zasevkov v pljučih. Pri ultracentralnih tumorjih, ki ležijo v bližini mediastinalnih struktur, zlasti blizu proksimalnega bronhialnega vejevja (PBT), pa zdravljenje s SBRT lahko vodi v večje tveganje za zaplete, predvsem v smislu bronhialnih krvavitev, ki so neredko smrtni. Analize retrospektivnih raziskav in dveh prospektivnih študij so pokazale, da je tveganje za fatalno krvavitev povezano z dozami na kritične organe, zlasti na PBT, pa tudi z drugimi dejavniki, kot so endobronhialna prizadetost in jemanje antiagregacijske oziroma antikoagulantne terapije. Oblikovane so bile smernice za zdravljenje bolnikov z ultracentralnimi tumorji s SBRT, ki priporočajo večje število frakcij, strožje dozne omejitve na PBT, omejevanje vročih točk znotraj PTV in upoštevanje drugih dejavnikov, ki vplivajo na tveganje za resne zaplete zdravljenja.

Uvod

SBRT je standardno zdravljenje za medicinsko neoperabilne bolnike z lokalno omejenim perifernim rakom pljuč. Poleg tega je uveljavljena metoda za zdravljenje pljučnih zasevkov v okviru oligometastatske bolezni. SBRT je v splošnem varna in učinkovita metoda zdravljenja tumorjev, ki ležijo dovolj stran od centralnih mediastinalnih struktur. Neželeni učinki visoke stopnje so pri tej vrsti zdravljenja redki. Po drugi strani pa je že dolgo znano, da SBRT tarč v bližini proksimalnega bronhialnega vejevja in drugih mediastinalnih organov nosi znatno večje tveganje za neželene učinke visoke stopnje. Timmerman s sodelavci je že leta 2006 v raziskavi faze II ugotavljal povečano tveganje za toksičnost stopnje 3–5 pri SBRT tumorjev s tremi frakcijami in skupno dozo 60 do 66 Gy, ki so manj kot 2 centimetra oddaljeni od proksimalnega bronhialnega vejevja (angl. proximal bronchial tree – PBT). Struktura PBT vključuje distalna 2 cm sapnika, karino, glavna bronha, intermediarni bronh in lobarne bronhe.

Kasnejše raziskave so pokazale, da je mogoče z nekoliko daljšim režimom v več frakcijah in nižjo obsevalno dozo varno izvajati SBRT tudi pri centralno ležečih tumorjih. Znotraj te skupine so tudi tumorji, ki ležijo neposredno ob PBT ali vanj celo vraščajo in jih označujemo z izrazom ultracentralni (UC). Tveganje za hude zaplete pri zdravljenju s SBRT predvsem v smislu fatalnih bronhialnih krvavitev je pri teh tumorjih še veliko večje. V zadnjih letih je bilo opravljenih veliko retrospektivnih, pa tudi dve prospektivni raziskavi, ki so pomagale postaviti okvire varnega SBRT tudi pri bolnikih z UC-tumorji. Mednarodna skupina v okviru združenja za stereotaktično obsevanje (International Stereotactic Radiosurgery Society – ISRS) je leta 2023 objavila izsledke metaanalize in izdala priporočila za SBRT bolnikov z UC-tumorji. Letos so izšla tudi priporočila ameriškega združenja za radioterapijo (American Radium Society – ARS). V nadaljevanju prispevka bodo predstavljeni izsledki najpomembnejših raziskav in omenjena priporočila za zdravljenje UC tumorjev s SBRT.

Raziskave pri ultracentralnih tumorjih

Doslej sta bili opravljeni dve prospektivni raziskavi zdravljenja UC-tumorjev s SBRT (tabela 1). Skandinavska raziskava HILUS je bila zastavljena kot observacijska raziskava faze II. Vključenih je bilo 65 bolnikov z UC inoperabilnim rakom pljuč in z zasevki drugih solidnih rakov. Ultracentralna lega je bila definirana kot področje znotraj 1 cm od PBT, mediana oddaljenost tumorja od PBT je bila 0 mm. Obsevani so bili s 56 Gy v 8 frakcijah. Znotraj planirnega tarčnega volumna (PTV) so bile dovoljene vroče točke do 150 % predpisane doze, pri nekaterih bolnikih pa je bil uporabljen tudi velik PTV-rob, celo do 15 mm longitudinalno. Poleg tega absolutna dozna omejitev na dele PBT, ki so ležali znotraj PTV, ni bila predpisana. Dveletna lokalna kontrola bolezni je bila 83-odstotna, toksičnost stopnje 3 (G3) ali več je imelo 22 (34 %) bolnikov, od tega stopnje 5 (G5) kar 10

(15 %) bolnikov. Do fatalne bronhialne krvavitve je prišlo pri 8 bolnikih, 1 smrt je bila posledica traheobronhialne fistule in 1 pnevmonitisa. Napovedna dejavnika za smrtni izid sta bila oddaljenost tumorja od glavnih bronhov in doza na strukturo, ki je obsegala sapnik in glavna bronha. Večina bolnikov s fatalno krvavitvijo je v času zdravljenja s SBRT prejela tudi antiagregacijsko terapijo.

Isti avtorji so leta 2023 objavili še dodatno retrospektivno raziskavo, v kateri so skupno analizirali 230 bolnikov s centralnimi in UC-tumorji iz skandinavskih centrov zdravljenih z režimom HILUS (od tega je bilo 65 bolnikov zdravljenih v okviru prospektivne raziskave). Tudi v tej analizi so ugotavljali velik odstotek fatalne toksičnosti (13 %), vzrok smrti je bila ponovno največkrat bronhialna krvavitev (20 bolnikov). Srednji čas od SBRT do nastopa krvavitve je bil 15 mesecev. Kot dejavniki tveganja so se v multivariantni analizi izkazali ponovno doza na glavni bronh, pa tudi doza na intermediarni bronh in utesnitev katerega koli dela PBT zaradi tumorja.

Nedavno je bila objavljena še druga prospektivna raziskava na UC primarnih pljučnih tumorjih, kanadska raziskava SUNSET, ki je bila zasnovana kot faza I s ciljem iskanja maksimalne tolerirane doze. Kot UC-tumorji so bili definirani tisti, katerih PTV se je dotikal ali pa je segal v PBT, požiralnik, pljučne arterije ali vene. Vključenih je bilo 30 bolnikov. Vsi so bili obsevani z dozo 60 Gy v 8 frakcijah, dozna deeskalacija ni bila potrebna, saj je prišlo do toksičnosti G3 ali več v dveletnem sledenju le pri dveh (7 %) bolnikih, do G5 pa le pri enem bolniku z intersticijsko boleznijo pljuč (ILD), ki je utrpel pnevmonitis. Bronhialnih krvavitev v tej raziskavi niso opazovali, čeprav je pri 19 bolnikih PTV rob segal v PBT. To bi bilo lahko povezano z nižjo dovoljeno dozo znotraj PTV, ki je bila omejena na 120 % predpisane doze, poleg tega je bil predpisan manjši PTV-rob, le 5 mm. Najvišja dovoljena doza na PBT je bila 64 Gy, triletna lokalna kontrola bolezni je bila 90-odstotna.

V prvi sistematski pregledni raziskavi SBRT pri bolnikih z UC-tumorji (primarnimi in metastatskimi), objavljeni leta 2019, so združili podatke 250 bolnikov iz 10 retrospektivnih raziskav in ugotovili 10-odstotno toksičnost G3 ali več ter 5-odstotno smrtnost, pretežno zaradi bronhialnih krvavitev (55 % primerov). Kot dejavnik tveganja za fatalni izid se je tudi tu izkazala doza na PBT, poleg tega pa še endobronhialna zajetost ter uporaba antiagregacijske oziroma antikoagulantne terapije in bevacuzimaba. Dveletna lokalna kontrola bolezni je bila 92-odstotna.

V lani objavljeni metaanalizi skupine ISRS, ki je bila opravljena na 1183 bolnikih, zbranih iz 27 raziskav, so podobno ugotavljali 89-odstotno dveletno lokalno kontrolo bolezni ter 4-odstotno smrtnost, ki je bila tudi v tej analizi največkrat posledica bronhialnih krvavitev (v 58 %). Kot dejavnik tveganja za fatalni izid je se ponovno izkazala endobronhialna zajetost, uporaba antiagregacijske in antikoagulantne terapije ter terapije anti-VGEF, pa tudi intersticijska prizadetost pljuč, kar nam je znano že iz raziskav SBRT perifernih tumorjev.

	Št. bolnikov	Definicija UC-tumorja	Frakcionacija	Toksičnost G5, št. bolnikov (%)	Lokalna kontrola	PTV Dmax
HILUS faza II (Lindberg 2021)	65	1 cm ali manj oddaljen od PBT	56 Gy/8 fr.	10 (15 %), 8 krvavitev 1 fistula 1 pnevmonitis	2-letna 83%	150 % PD
SUNSET faza I (Giuliani 2024)	30	PTV se dotika PBT, požiralnika, pljučne arterije ali vene	60 Gy/8 fr.	1 (3 %) pnevmonitis pri ILD	3-letna 90 %	120 % PD

Tabela 1: Prospektivni raziskavi SBRT ultracentralnih tumorjev

Op.: PD – predpisana doza.

Priporočila za zdravljenje ultracentralnih tumorjev

Doza, frakcionacija in načrtovanje obsevanja	60 Gy v 8 ali 15 frakcijah. Uporaba tehnik za zmanjševanje gibanja z dihanjem. Omejitev vročih točk na kritične rizične organe znotraj PTV (PBT, požiralnik). Dozna omejitev na rizični organ naj ne bo višja, kot je predpisana doza. Splošna omejitev Dmax znotraj PTV precej pod 150 % (npr. 118–125 %). Dozne omejitve na rizične organe imajo prednost pred pokritostjo PTV. Razmislek o dozni omejitvi na PBT pod 80–90 Gy EQD ₂ oziroma še nižje, če obstajajo dodatni dejavniki tveganja za krvavitev (glej spodaj) oziroma če tumor leži tik ob sapniku ali glavnih bronhih. Pri endobronhialni zajetosti se priporočajo neablativne doze.
Antiagregacijska, antikoagulantna terapija	Ukinitiv, kadar je tveganje ob tem nizko. Če je tveganje ob ukinitvi visoko, se priporoča dodatno znižati Dmax na PBT ali izbira ne-SBRT režima obsevanja.
Tarčna terapija in imunoterapija	Sočasne aplikacije se odsvetujejo. Pri tarčnih zdravlilih in imunoterapiji se priporoča se 2–3 dnevna pavza pred in po SBRT, pri VGEF-inhibitorjih 3–4 tedne. Ob tem je treba upoštevati tveganje za sistemsko napredovanje bolezni.
Endobronhialni tumorji	Tveganje za krvavitev je zelo visoko. Če je možno, je treba zmanjšati ostale dejavnike tveganja za krvavitev. Priporočajo se režimi ne-SBRT (npr. 60Gy/15 frakcij) ter strožja dozna omejitev na PBT (Dmax < 60 Gy EQD ₂).
Intersticijska bolezen pljuč	Priporoča se čim nižja doza na pljuča (vsekakor V20 < 10 %, verjetno še manj).

Tabela 2: Priporočila ISRS

Ameriška priporočila ARS za SBRT UC- in centralnih tumorjev se glede priporočenih režimov za SBRT tumorjev ob PBT, traheji in požiralniku ne razlikujejo od priporočil ISRS (priporočajo vsaj 8 frakcij). Vsebujejo pa tudi priporočila za obsevanje tarč ob srcu, velikih žilah, brahialnem pletežu in hrbtenici. Tukaj priporočajo SBRT s 5, lahko pa tudi več frakcijami. Dozne omejitve za rizične organe naj bi imele prednost pred pokritostjo PTV, ne pa tudi pred pokritostjo GTV/ITV.

Zaključek

Zdravljenje s SBRT se je tudi pri UC primarnih in metastatskih tumorjih izkazalo kot učinkovita metoda, ki omogoča dobro lokalno kontrolo bolezni, ob tem pa v nekaterih okoliščinah nosi visoko tveganje za fatalne zaplete, predvsem v obliki bronhialnih krvavitev. Pri načrtovanju tovrstnega zdravljenja je tako za zagotavljanje ugodnega izhoda treba zelo skrbno upoštevati vse bolezenske, dozimetrične in medicinske dejavnike pri posameznih bolnikih.

Viri in literatura

1. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, 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(30):4833–4839.
2. Yan M, Louie AV, Kotecha R, et al. Stereotactic body radiotherapy for Ultra-Central lung Tumors: A systematic review and Meta-Analysis and International Stereotactic Radiosurgery Society practice guidelines. *Lung Cancer*. 2023;182:107281.

3. Park HS, Rimner A, Amini A, et al. Appropriate Use Criteria (AUC) for Non-Small Cell Lung Cancer in a Central/Ultra-Central Location: Executive Summary of the American Radium Society's Systematic Review and Guidelines. *J Thorac Oncol*. Published online September 11, 2024.
4. Lindberg K, Grozman V, Karlsson K, et al. The HILUS-Trial-a Prospective Nordic Multicenter Phase 2 Study of Ultracentral Lung Tumors Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2021;16(7):1200–1210.
5. Lindberg S, Grozman V, Karlsson K, et al. Expanded HILUS Trial: A Pooled Analysis of Risk Factors for Toxicity From Stereotactic Body Radiation Therapy of Central and Ultracentral Lung Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023;117(5):1222–1231
6. Giuliani ME, Filion E, Faria S, et al. Stereotactic Radiation for Ultra-Central Non-Small Cell Lung Cancer: A Safety and Efficacy Trial (SUNSET). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;120(3):669–677.
7. Chen H, Laba JM, Zayed S, Boldt RG, Palma DA, Louie AV. Safety and Effectiveness of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Ultra-Central Lung Lesions: A Systematic Review. *J Thorac Oncol*. 2019;14(8):1332–1342.

Stereotaktično obsevanje celiakalnega pleteža

asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med.

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

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

Povzetek

Retroperitonealni bolečinski sindrom se pojavlja predvsem pri bolnikih z napredovalimi malignomi zgornjega dela trebušne votline, pri katerih tumor prerašča ali pritiska na celiakalni pletež. Analgetiki pogosto ne zadoščajo za obvladovanje hude bolečine. Nedavne raziskave niso potrdile zadostne učinkovitosti invazivnega bloka celiakalnega pleteža ali nevrolize. Retrospektivne študije so pokazale zmeren paliativni protibolečinski učinek obsevanja tumorjev z majhnimi odmerki. Metaanaliza pa je potrdila dober protibolečinski učinek pri bolnikih, ki so jim stereotaktično obsevali primarni tumor trebušne slinavke. Omenjeni izsledki so spodbudili k zasnovi pilotne raziskave, v kateri so ocenjevali vpliv stereotaktičnega obsevanja celiakalnega pleteža na zmanjševanje retroperitonealne bolečine. Izsledki so bili spodbudni, zato je bila izvedena večja multicentrična prospektivna raziskava, ki je potrdila varnost in učinkovitost stereotaktičnega obsevanja celiakalnega pleteža.

Uvod

Rak trebušne slinavke ali drugi malignomi zgornjega dela trebušne votline, ki se razraščajo neposredni bližini celiakalnega pleteža, lahko povzročajo hudo bolečino, ki jo težko obvladujemo z analgetiki. Vraščanje ali pritisk na celiakalni pletež povzroča bolečino, ki običajno izžareva iz spodnjega dela hrbta v zgornji del trebuha v obliki pasu. Celiakalni živčni pletež leži za trebušno slinavko med dvanajstim prsnim in drugim ledvenim vretencem, visceralna aferentna vlakna v celiakalnem pletežu pa prenašajo bolečino iz proksimalnih trebušnih organov, vključno s trebušno slinavko.

Blokada ali nevroliza je poseg, pri katerem okoli pleteža vbrizgamo lokalni anestetik ali sklerolizirajoče sredstvo, vendar klinični rezultati niso potrdili zmanjšanja bolečine ali izboljšanja kakovosti življenja s pomočjo tega invazivnega postopka.

Stereotaktično obsevanje celiakalnega pleteža

Številne retrospektivne raziskave so pokazale zmerno dober paliativni učinek majhnih odmerkov obsevanja tumorjev trebušne slinavke. Leta 2018 je bila objavljena metaanaliza, ki je pokazala zmanjšanje bolečine po stereotaktičnem obsevanju pri raku trebušne slinavke. Na podlagi teh izsledkov se je pojavila hipoteza, da z obsevanjem živčnega pleteža v trebušni votlini lahko zmanjšamo tudi bolečino.

Leta 2022 so bili objavljeni rezultati pilotne raziskave stereotaktičnega obsevanja celiakalnega pleteža. Strukturo si težko prikažemo s standardnimi slikovnimi metodami, leži pa anteriorno od aorte med dvanajstim prsnim in drugim lumbalnim vretencem. To območje je bilo določeno kot tarča obsevanja. Sprva je bila predvidena doza na tarčo 45 Gy v petih obsevalnih odmerkih, a so bolniki težko zaključili tovrstni režim zdravljenja, ker so bili obiski v zdravstveno ustanovo obremenjujoči za bolnike z napredovalo rakavo boleznijo. Uvedeno je bilo zdravljenje v enkratni frakciji 25 Gy, doza je bila izbrana na podlagi izkušenj z enofrakcijskim zdravljenjem raka trebušne slinavke.

Rezultati zdravljenja

Rezultati pilotne raziskave so bili obetavni. Soglasje k raziskavi je podalo 31 bolnikov, analizirali so podatke 18 bolnikov. Tri tedne po zdravljenju je 16 bolnikov (84 %) poročalo o zmanjšani retroperitonealni bolečini, pri čemer se je mediana stopnje bolečine s 6 na začetku zdravljenja zmanjšala na 3 po zdravljenju (lestvica stopenj bolečine od 0 do 10; 0 – brez bolečine, 10 – najhujša bolečina). Šest tednov po zdravljenju se je ocena bolečine na lestvici še dodatno zmanjšala na 2,8 od 10, pri čemer so 4 bolniki poročali o popolni odpravi bolečine. Toksični sopojavi so bili ocenjeni na stopnjo 1 do 2 po lestvici CTCAE (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Julija 2024 je bila objavljena večja multicentrična prospektivna raziskava faze II, v katero so vključili bolnike, ki so ocenjevali stopnjo bolečine med 5 in 10 po lestvici Brief Pain Inventory short form (BPI-SF) z rakom trebušne slinavke ali drugim rakom, ki je vraščal ali pritiskal na celiakalni pletež. Vključenih je bilo 125, analizirali so podatke 90 bolnikov. Od vključenih je 83 bolnikov (92 %) imelo raka trebušne slinavke, 77 (86 %) pa metastatsko bolezen. Primarni cilj raziskave je bil popoln ali delni odgovor na bolečino; delni odgovor je bil definiran kot zmanjšanje povprečne ocene bolečine po BPI-SF za 2 točki ali več od izhodiščne vrednosti 3 tedne po zdravljenju. Mediana izhodiščne povprečne ocene bolečine po BPI-SF je bila 6 (interkvartilni razpon –IQR: 5–7). Od 90 bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti po treh tednih, je imelo 48 (53 %; 95 % CI: 42–64) vsaj delni odgovor na bolečino. Najpogostejša neželena učinka stopnje 3–4 po lestvici CTCAE sta bili bolečina v trebuhu pri 35 (28 %) in utrujenost pri 23 bolnikih (18 %). Zabeleženih je bilo 11 resnih neželenih dogodkov stopnje 3 ali več. Dvema resnima neželenima dogodkoma stopnje 3 so pripisali kot verjetno posledico zdravljenja z obsevanjem (bolečine v trebuhu in slabost), devetim dogodkom pa kot možno posledico zdravljenja z obsevanjem.

Razprava

Radiokirurgija celiakalnega pleteža je neinvazivna paliativna možnost za bolnike z retroperitonealnim bolečinskim sindromom. Obsevanje se je pokazalo kot učinkovita in varna metoda pri zmanjševanju bolečine pri prizadetosti celiakalnega pleteža.

Ocenjevanje toksičnih sopojevov v zgoraj omenjeni raziskavi je težavno iz več razlogov:

- raziskava ni bila randomizirana,
- ni bilo primerjave s kontrolno skupino,
- veliko bolnikov je bilo pred obsevanjem celiakalnega pleteža zdravljenih z drugimi toksičnimi protitumorskimi načini zdravljenja (denimo kemoterapija),
- pri veliko stranskih učinkov težko ločimo, ali so posledica razraščanja tumorja ali obsevanja (na primer krvavitve iz prebavil),
- ne nazadnje vključili so populacijo bolnikov z razširjeno boleznijo, kar se lahko kaže s številnimi simptomi, ki jih je težko razmejiti od posledic zdravljenja.

Stereotaktično obsevanje celiakalnega pleteža se je pokazalo kot učinkovito, delež bolnikov, pri katerih so ocenili vsaj delni odgovor – zmanjšanje bolečine je ocenilo 53 % bolnikov. Poleg analgetične terapije je glavno alternativno zdravljenje retroperitonealnega bolečinskega sindroma blokada celiakalnega pleteža ali celiakalna nevroliza, pri kateri se v okolico vbrizga lokalni anestetik oziroma etanol. Objavljene serije bolnikov, ki so bili zdravljeni z omenjeno metodo, so majhne in vključujejo populacijo bolnikov v boljšem zdravstvenem stanju kot zgoraj opisana raziskava. V nekaterih študijah so poročali o izboljšanem nadzoru bolečine ob uporabi te metode, v drugih pa o povečani porabi opioidov. Leta 2020 je bila objavljena japonska randomizirana raziskava, pri kateri so primerjali sodobne sintetične opioide z nevrolizo in brez nje. Rezultati niso pokazali razlik v stopnji bolečine ali porabi opioidov med študijskima skupinama. V primerjavi z blokado je radiokirurgija celiakalnega pleteža manj invazivna, saj ne zahteva hospitalizacije ali anestezije.

Potrebne so nadaljnje raziskave z randomizirano primerjavo s konvencionalno celiakalno blokado ali nevrolizo in radiokirurgijo celiakalnega pleteža.

Zaključek

Radiokirurgija celiakalnega pleteža je obetavna nova metoda zdravljenja retroperitonealnega bolečinskega sindroma. Prospektivna multicentrična raziskava je potrdila varnost metode in pokazala spodbudno zmanjšanje bolečine pri bolnikih z napredovalim rakavim obolenjem v zgornjem delu trebuha.

Viri in literatura

1. Hammer L, Hausner D, Ben-Ayun M, et al. Single-Fraction Celiac Plexus Radiosurgery: A Preliminary Proof-of-Concept Phase 2 Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022; 113(3): 588-593. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.02.038.
2. Kanno Y, Koshita S, Masu K, et al. Efficacy of EUS-guided celiac plexus neurolysis compared with medication alone for unresectable pancreatic cancer in the oxycodone/fentanyl era: a prospective randomized control study. *Gastrointest Endosc* 2020; 92(1): 120-130. doi: 10.1016/j.gie.2020.01.011.
3. Jacobson G, Fluss R, Dany-BenShusan A, et al. Coeliac plexus radiosurgery for pain management in patients with advanced cancer: study protocol for a phase II clinical trial. *BMJ Open* 2022; 12(3): e050169. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050169.
4. Vornhölz M, Anton S, Eross B, et al. Role of stereotactic body radiation in the enhancement of the quality of life in locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a systematic review. *Radiat Oncol* 2022; 17(1): 108. doi: 10.1186/s13014-022-02076-5.
5. Buwenge M, Macchia G, Arcelli A, et al. Stereotactic radiotherapy of pancreatic cancer: a systematic review on pain relief. *J Pain Res* 2018; 11: 2169-2178. doi: 10.2147/JPR.S167994.
6. Lawrence YR, Miszczyk M, Dawson LA, et al. Celiac plexus radiosurgery for pain management in advanced cancer: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024; 25(8): 1070-1079. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00223-7.

Močan* začetek

ČAS JE V VAŠIH ROKAH

Začetek zdravljenja v 1L s kombinacijo Erbitux® + dvojček KT[†] podaljša preživetje v primerjavi s kombinacijo bevacizumab + dvojček KT[†] pri bolnikih z LS RAS wt mKRR^{‡§¶1-4}

*Močan začetek, izraženo kot ORR[†] & DpR.¹

[†]KT: režima FOLFOX in/ali FOLFIRI; [‡]Študija CALGB/SWOG 80405 ni dosegla svojega primarnega cilja, statistično značilnega izboljšanja OS v roki s kombinacijo Erbitux® + KT v primerjavi s kombinacijo bevacizumab + KT pri bolnikih s KRAS (ekson 2) wt mKRR[§]. Študija FIRE-3 ni dosegla svojega primarnega cilja, statistično značilnega izboljšanja ORR na podlagi odčitkov raziskovalcev pri bolnikih s KRAS (ekson 2) wt mKRR[¶]. Zdravilo Erbitux® je odobreno za zdravljenje bolnikov, ki imajo RAS wt mKRR z izraženo stopnjo EGFR: v kombinaciji s KT na osnovi irinotekana, v prvem redu zdravljenja v kombinaciji z režimom FOLFOX ali kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in irinotekanom ni bilo uspešno in ki ne prenašajo irinotekana⁷

Kratice: 1L, prva linija; KT, kemoterapija; EGFR, receptor za epidermalni rastni faktor; LS, leva stran; mDpR, mediana globine odgovora; ORR, stopnja objektivnega odgovora; OS, celotno preživetje; mKRR, metastatski kolorektalni rak; wt, divji tip.

Virji in literatura: 1. Heinemann V, et al. Br J Rak. 2021; 124: 587-594; 2. Venook A, et al. ESMO 2016 (Abstract No. 3504 - oral presentation); 3. Holch JW, et al. Eur J Cancer. 2017;70:87-98; 4. Arnold D, et al. Ann Oncol 2017; 28: 1713-1729; 5. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014; 15: 1065-1073. 6. Venook A, et al. JAMA 2017; 317: 2392-2401; 7. Erbitux® EU SmPC, maj 2022.

Merck

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG1 protitelo.

Terapevtske indikacije: Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen.

Odmerjanje in način uporabe: Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m².

Kontraindikacije: Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Pojav hude reakcije, povezane s cetuksimabom, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotskičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan.

Interakcije: Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske.

Neželeni učinki: Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravni jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost.

Posebna navodila za shranjevanje: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Pakiranje: 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine.

Način in režim izdaje: Izdaja zdravila je le na recept-H.

Imetnik dovoljenja za promet: Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska.

Datum zadnje revizije besedila: maj 2022.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com.

Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 5603 800, faks: 01 5603 830, el. pošta: info@merck.si

SBRT ali brahiradioterapija prostate?

asist. mag. Miha Oražem, dr. med

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

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

Povzetek

Stereotaktično obsevanje (SBRT) prostate v zadnjih letih postopoma postaja standardni način zdravljenja lokaliziranega raka prostate, vendar se ob odličnih rezultatih zdravljenja z zmerno hipofrakcioniranimi režimi in brahiradioterapijo (BRT) postavlja vprašanje optimalne umestitve SBRT, še zlasti v centrih, ki BRT tradicionalno izvajajo. V prispevku primerjamo prednosti in omejitve obeh modalitet ter poskušamo nakazati, pri katerih bolnikih bi se danes odločili bodisi za eno bodisi za drugo možnost.

Uvod

Radioterapija v zdravljenju raka prostate igra osrednjo vlogo, saj se uporablja pri omejeni, regionalno napredovali in čedalje bolj tudi pri razsejani obliki bolezni. Lokalizirani rak prostate je številčno gledano najpogostejša indikacija radikalnega obsevanja in se je tradicionalno zdravil s podaljšanimi 7- do 9-tedenskimi režimi normofrakcionirane teleradioterapije. V zadnjih 20 letih pa so se ti režimi, kakor tudi pri številnih drugih tumorjih, izrazito skrajšali zaradi naglega tehnološkega razvoja področja ter novih radiobioloških spoznanj. Sodobne obsevalne tehnike namreč omogočajo natančnejše definiranje tako tarčnih volumnov kakor tudi rizičnih organov in posledično hipofrakcionacijo, katere skrajna oblika je stereotaktično obsevanje (angl. *stereotactic body radiotherapy* – SBRT). Hkrati je postalo jasno, da so celice raka prostate z zelo dolгим podvojitvenim časom radiobiološko precej drugačne od drugih tumorjev. To je že leta 1997 dokazala Haustermans s sodelavci. Danes je pri raku prostate nekako splošno sprejeto razmerje α/β okoli 2, kar predstavlja teoretično osnovo ultrahipofrakcioniranja. Vendarle je pri tem treba biti pazljiv, saj se izračunan α/β iz kliničnih raziskav giblje med 1,4 in 11,1 ter se s prejeto biološko efektivno dozo (BED) znižuje. Ta pojav najverjetneje razložimo s tem, da so pogoji *in vivo* veliko bolj zapleteni od poskusov *in vitro* na celičnih linijah, ki ne upoštevajo interakcij s stromo, imunskim sistemom in drugimi dejavniki v živem organizmu. Ob predpostavki, da je α/β celic raka prostate nižji od α/β okolnega zdravega tkiva, pa ni radiobiološke osnove za podaljšano frakcionirano zdravljenje. Na podlagi raziskav, ki bodo na kratko povzete v nadaljevanju (in so lepo predstavljene tudi v prispevku dr. Zobec Logar v zborniku iz leta 2020), ameriške smernice NCCN (National Comprehensive Cancer Network) že navajajo SBRT kot možnost izbora pri lokaliziranem raku prostate vseh rizičnih skupin.

Poleg zunanjega obsevanja (angl. *external beam radiotherapy* – EBRT) je pri raku prostate tudi notranje obsevanje (brahiradioterapija – BRT) dobro uveljavljena metoda zdravljenja, saj zaradi odlične konformnosti omogoča eskalacijo doze na tarčne volumne ob zmanjšani izpostavljenosti priležnih zdravih tkiv. Ali bomo pri bolniku uporabili zdravljenje izključno z BRT (monobrahiterapija) ali v kombinaciji z EBRT, je odvisno od rizične skupine. Pri nizko- in ugodno srednjerizičnih karcinomih zadostuje monobrahiterapija, vendar sta potrebni dve implantaciji, če govorimo o tehniki HDR (angl. *high dose rate*), saj je stopnja recidivov pri zdravljenju zgolj z eno frakcijo nesprejemljivo visoka. V randomizirani raziskavi faze II Mortona s sodelavci, ki je primerjala HDR BRT 2 x 13,5 Gy v primerjavi z 1 x 19 Gy, je bila v prvi roki 5-letna biokemična kontrola bolezni 95-odstotna, v drugi roki pa le 73,5-odstotna. Podobno je bila različna incidenca lokalnih recidivov (3 % proti 29 %). Pri neugodno srednjerizičnih in visokorizičnih rakih prostate pa se BRT uporablja v kombinaciji z EBRT, običajno v obliki ene aplikacije ob koncu zunanjega obsevanja. Rezultati tovrstnega zdravljenja so odlični v smislu doseganja nižjega nadirja PSA in izboljšane lokalne kontrole, najverjetneje pa to nima vpliva na podaljšanje preživetja. Interpretacijo rezultatov raziskav otežujejo relativno majhni vzorci in heterogenost uporabljenih frakcionacij.

Zakaj sploh diskusija o različnih vrstah radikalnega zdravljenja raka prostate?

Obstoječi načini zdravljenja omejenega raka prostate (prostatektomija, konvencionalno obsevanje in BRT) ponujajo dobre obete ozdravitve, vendar nobena od teh možnosti ni hkrati neinvazivna in priročna. Poleg tega je BRT omejena na redke centre in tako kot operacija odvisna od usposobljenosti operaterja. SBRT pa ponuja oboje, kratko in neinvazivno ambulantno zdravljenje z enakim uspehom ter primerljivim profilom neželenih učinkov.

Kateri režimi SBRT se uporabljajo?

Večina centrov danes uporablja 36,25 Gy v 5 frakcijah, bodisi zaporedoma bodisi vsak drugi dan. To je tudi frakcionacija, ki je bila uporabljena v pred kratkim objavljeni raziskavi faze III PACE-B, ki je randomizirala bolnike z nizko- in srednerizičnim rakom prostate med SBRT in konvencionalno RT (78 Gy v 39 frakcijah) ali zmerno hipofrakcionirano RT (62 Gy v 20 frakcijah). Rezultati 5-letnega sledenja niso pokazali razlik med rokama v stopnji biokemičnih ali kliničnih recidivov (le približno 5 % v vsaki roki). Druge doslej uporabljene frakcionacije SBRT in ključni podatki izbranih kliničnih študij so prikazani v tabeli 1.

Ali so rezultati zdravljenja s SBRT in BRT primerljivi?

Nesposredne primerjave v randomizirani raziskavi med SBRT in BRT ni bilo narejene in je verjetno tudi ne bo. Podatki iz ločenih raziskav pa kažejo, da ima SBRT večji ablativni potencial (ocenjen kot delež pozitivnih biopsij po zdravljenju) od EBRT ter le nekoliko manjšega od BRT. Globina nadirja za prostate specifičnega antigena (PSA) pa se je v retrospektivni analizi izkazala za primerljivo med SBRT in HDR BRT. Vsekakor je ključno dolgoročno sledenje, saj se do četrtno ponovitev bolezni pojavi po 10 letih ali več. Kinetika PSA in podatki približno 8-letnega sledenja SBRT sovpadajo s podatki sledenja po BRT, kjer imamo na voljo že 15-letno obdobje, zato lahko z razumno mero previdnosti sklepamo, da bodo tudi dolgoročni rezultati skladni.

Ali obstajajo razlike v toksičnosti?

Obsevanje v primerjavi z operacijo prinaša bistveno manj težav z inkontinenco za urin in erektilno disfunkcijo, kar je z vidika ohranjanja kakovosti življenja privlačno zlasti za mlajše in aktivne bolnike, če so pripravljeni sprejeti nekoliko povečano verjetnost za razvoj cistične in proktitične simptomatike. Profil akutne toksičnosti pri SBRT je bil v raziskavi PACE-B okoli 25 % za genitourinarne neželene učinke gradusa 2 ali več ter dobrih 10 % za gastrointestinalne, kar je približno primerljivo s podatki akutne toksičnosti po HDR BRT. Pri SBRT se podobno kot pri BRT prehodno poveča genitourinarna toksičnost pri približno 20 % bolnikov 9–12 mesecev po zdravljenju (tako imenovani »flare« simptomov). Preventivno se lahko ukrepa s tamsulozinom, zmanjšanjem doze na vrat mehurja ter prostatični in zlasti membranozni del sečnice. Težav je manj, če SBRT poteka vsak drugi dan namesto vsak dan. Pomemben je ustrezen izbor bolnikov. Pri bolnikih z izrazito povečano prostato in predhodno že prisotnimi težavami z obstruktivno urinsko simptomatiko se BRT odsvetuje in je SBRT primernejše zdravljenje.

Simptomi, ocenjeni z IPSS (mednarodni vprašalnik o simptomih prostate), pa po dveh letih kažejo večje razlike. Delež bolnikov z zmernimi do izrazitimi genitourinarnimi težavami je 12-odstoten pri EBRT, 10-odstoten pri BRT in 5-odstoten pri SBRT. Podobno je tudi razmerje pri gastrointestinalnih težavah (EBRT 10 %, BRT 7 %, SBRT 2 %).

Kaj pravijo bolniki?

Izidi zdravljenja, o katerih poročajo bolniki (angl. patient-reported outcome measures – PROMs) kažejo, da je stopnja obžalovanja so med vsemi modalnostmi najnižja po SBRT (5 %), medtem ko je po EBRT in BRT približno enaka (18 % proti 19 %). Po nekaterih podatkih naj bi bila stopnja obžalovanja po operaciji najvišja. Zanimivo je tudi, da je kar 43 % bolnikov po SBRT poročalo o signifikantno manj dolgoročnih stranskih učinkih, kot so jih pričakovali glede na pojasnilo pred zdravljenjem. Pri EBRT je bil ta delež 20-odstoten, pri BRT pa 10-odstoten.

Raziskava	Frakcionacija	Čas sledenja	Rezultati	Toksičnost
Hypo-RT-PC (randomizirana faze III)	42,7 Gy/7 fx (vsak 2. dan) proti 78 Gy/39 fx	10 let (podatki, objavljeni za 5 let)	DFS in OS primerljiva (95 %)	rahlo bolj izražena akutna toksičnost pri SBRT, kasna enako
PACE-A (randomizirana faze III)	36,25 Gy/5 fx proti prostatektomiji	5 let		kontinenca in spolna funkcija bolj ohranjena pri SBRT; kasna gastrointestinalna toksičnost bolj izražena
Boike, et al. (dozna eksalacija, faza I/II)	45 Gy; 47,5 Gy ali 50 Gy/5 fx	12–30 mesecev	50 Gy brez DLT	obstruktivna mikcijska simptomatika, obvladljiva s tamsulozinom; reverzibilni ulkus rektalne sluznice
Hannan, et al. (faze II)	50 Gy/10 fx	5 let	DFS 98 %	6 % irreverzibilni ulkus sluznice rektuma
Hypo-FLAME	35 Gy/5 fx z dodatkom doze na dominantno lezijo do 50 Gy/5 fx (enkrat tedensko)	5 let	DFS 93 %	kumulativna kasna toksičnost gradusa ≥2: - genitourinarna 12 % - gastrointestinalna 4 %
Hypo-FLAME 2.0	35 Gy/5 fx z izotoksičnim dodatkom doze na dominantno lezijo do 50 Gy/5 fx (dvakrat tedensko)	/	/	kumulativna akutna toksičnost gradusa 2: - genitourinarna 47,5 % - gastrointestinalna 7,4 %
MIRAGE (randomizirana faze III)	40 Gy/5 fx (CT-linac vs. MR-linac z zmanjšanjem varnostnim robom)	/	/	občutno zmanjšanje akutne toksičnosti gradusa ≥ 2 v roki z manjšimi robovi: - genitourinarna 24,4 % proti 43,4 % - gastrointestinalna 0 proti 10,5 %

Tabela 1: SBRT frakcionacije in ključni podatki izbranih kliničnih raziskav zdravljenja raka prostate. Okrajšave: DFS – preživetje brez bolezni (angl. disease free survival), DLT – dose limiting toxicity.

Kakšen razvoj je pričakovati v prihodnjih letih?

V letu 2027 bodo objavljeni podatki randomizirane raziskave PACE-C, ki bo dala odgovor, ali je SBRT primerljiva zmerno hipofrakcionirani RT tudi pri visokorizičnem raku prostate. Tudi sicer je z dozorevanjem podatkov dolgoročnega sledenja pričakovati porast uporabe SBRT v klinični praksi v zdravljenju lokaliziranega raka prostate vseh rizičnih skupin in morda regionalno napredovale bolezni. Vprašanjem sočasne in naknadne hormonske terapije ter vloge obsevanja medeničnih bezgavk se v tem prispevku nismo posvetili, je pa oboje predmet intenzivnih raziskav. Nadalje se preizkuša tako imenovani izotoksični microboost (dodatek doze) na dominantno intraprostatično lezijo ob zmanjšanju doze na nezajeti del prostate ter možnosti zdravljenja zgolj z eno ali dvema frakcijama. Pričakujemo tudi rezultate randomiziranih raziskav uporabe rektalnih »spacerjev«, ki jih številni centri že dalj časa uporabljajo z namenom zmanjšanja doze na rektum. Brez dvoma bodo v

prihodnje veliko vlogo igrale »online« adaptivne tehnike, ki omogočajo prilagoditev obsevalnega plana na dnevno anatomijo ob vsaki frakciji. Danes je to že možno s pomočjo MR-linakov, kmalu pa bo tudi s CT-vodenimi IGRT-sistemi.

Zaključek

Kaj bi torej v letu 2024 ponudili bolniku z verificiranim lokalno omejenim visokorizičnim rakom prostate v dobri psihofizični kondiciji in z dolgo pričakovano življenjsko dobo? Če je zdravljen v centru, kjer izvajajo kakovostno BRT in nima kontraindikacij za poseg implantacije, bi mu kot preferenčno možnost svetovali EBRT v kombinaciji z BRT. V kolikor pa bolnik ne želi invazivnega posega in dolgega režima zdravljenja, pa je SBRT že danes popolnoma sprejemljivo zdravljenje.

Viri in literatura

1. Morton G, McGuffin M, Chung HT, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiother Oncol.* 2020 May;146:90-96. doi: 10.1016/j.radonc.2020.02.009.
2. Levin-Epstein R, Cook RR, Wong JK, et al. Prostate-specific antigen kinetics and biochemical control following stereotactic body radiation therapy, high dose rate brachytherapy, and low dose rate brachytherapy: A multi-institutional analysis of 3502 patients. *Radiother Oncol.* 2020 Oct;151:26-32. doi: 10.1016/j.radonc.2020.07.014.
3. Zobec Logar HB. Stereotaktično obsevanje prostate. V: Ratoša I, Zobec Logar HB, ur. Stereotaktično obsevanje - novi izzivi zdravljenja v radioterapiji. Elektronski zbornik prispevkov. Onkološki inštitut Ljubljana, 2020. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/strokovni_dogodki_OI/izobrazevanja_sektorja_radioterapije_2020.pdf
4. Kishan AU, Ma TM, Lamb JM, et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided vs Computed Tomography-Guided Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer: The MIRAGE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023 Mar 1;9(3):365-373. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.6558.
5. Shaverdian N, Verruttipong D, Wang PC, et al. Exploring Value From the Patient's Perspective Between Modern Radiation Therapy Modalities for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Mar 1;97(3):516-525. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.007.
6. Evans JR, Zhao S, Daignault S, et al. Patient-reported quality of life after stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2015 Aug;116(2):179-84. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.016.



KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV



Skenirajte QR kodo in izvedite več o osredotočenosti družbe MSD na zdravljenje raka.

KEYTRUDA®

(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 30 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA • Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila • Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodvisnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnega raka v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z enfortumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih; v kombinaciji z akstinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanji obsevanjem, ki mu sledi brachiterapija) je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega raka materničnega vratu v stadiju III - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli predhodne definitivne terapije; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje perzistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnikih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z enfortumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po enfortumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitvni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitvni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitvni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitvni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih

toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za lokalno napredovalega raka materničnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoradioterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. Če je akstinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akstiniba nad začetnih 5 mg v naslednjih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerki zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. • **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** **Imunsko pogojeni neželeni učinki** (pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavilo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželene učinke je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se je obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo ali kemoradioterapijo (CRT) so ocenili pri 6093 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (53 %), navzea (52 %), diareja (36 %), utrujenost (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšano število nevtrofilcev (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnikih z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, in pri bolnicah z EC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akstinibom ali lenvatinibom pri napredovalim RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalim EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akstiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotridizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšanje apetita (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritridizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akstinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnikih z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumab vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim rakom, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba 1. dan in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapuloznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opaženo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, starih < 65 let, predvsem za resne neželene učinke (56,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 35,3 % pri bolnikih, starih < 65 let) in učinke ≥ 3 . stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 64,2 % pri bolnikih, starih < 65 let), podobno kot opažanja pri primerjalni kemoterapiji. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. • **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. • **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana; tel: +386 1 520 42 01; fax: +386 1 520 43 50
Vse pravice pridržane. Pripravljen v Sloveniji, 11/2024; SI-KEY-00712
Samo za strokovno javnost

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

Možganski zasevki: SRS in sočasno sistemsko zdravljenje: kako umestiti različne modalitete zdravljenja?

doc. dr. Marija Skoblar Vidmar, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Incidenca možganskih zasevkov dramatično narašča v zadnjih 20 letih zaradi dostopnejše diagnostike, novih terapevtskih možnosti in boljšega preživetja bolnikov z malignimi tumorji. Napredek onkološkega zdravljenja omogoča ne le da bolniki na splošno živijo dlje, kar zagotavlja več časa za razvoj možganskih zasevkov, ampak tudi z njimi živijo dlje po zdravljenju, kar vodi do večje prevalence možganskih zasevkov. Zdravljenje je večplastno, saj vključuje kirurgijo, radioterapijo, sistemsko terapijo ali le spremljanje. Interakcije med lokalnim in sistemskim zdravljenjem so izziv v vsakdanji klinični praksi, zato je treba pretehtati med njihovimi sinergijskimi učinki ter potencialno večjo toksičnostjo kombiniranega zdravljenja.

Uvod

Cilj zdravljenja možganskih zasevkov je preprečitev nadaljnjega nevrološkega poslabšanja in podaljšanje preživetja s sprejemljivo kakovostjo življenja. Pri majhnih ali številčno omejenih možganskih zasevkih je mogoče dolgotrajno preživetje ali celo ozdravitev. V zadnjih dveh desetletjih se je vloga radioterapije iz izključno paliativne preusmerila v visoko ablativno lokalno zdravljenje s potencialnim vplivom na preživetje. Velike spremembe so se zgodile tudi na področju sistema zdravljenja, predvsem tarčne terapije ter imunoterapije in je v nekaterih primerih ravno sistemsko zdravljenje primarna terapevtska izbira.

Vprašanje je, katera je pravilna časovnica glede na interakcije med različnimi modaliteti zdravljenja, da bi dosegli najboljši učinek z najmanj stranskimi učinki, in ali lokalno zdravljenje lahko odložimo.

Vloga stereotaktične radiokirurgije pri zdravljenju možganskih metastaz

V zdravljenju možganskih zasevkov je bila stereotaktična radiokirurgija (SRS) prvič evalvirana v kombinaciji z WBRT (angl. Whole Brain Radiation Therapy) v primerjavi z WBRT kot samostojno obliko zdravljenja. Dve randomizirani raziskavi sta dokazali, da dodatek SRS k WBRT izboljša preživetje (mediano celokupno preživetje 6,6 meseca v primerjavi s 4,9 meseca, $p = 0,04$). Ti zgodnji raziskavi sta uveljavili vlogo SRS v zdravljenju možganskih zasevkov, ki je do takrat pripadala WBRT. Sčasoma so namreč ugotovili negativno vlogo WBRT na nevrokognitivno funkcijo in s tem na kakovost življenja bolnikov. Poznejše raziskave so pokazale, da dodatek WBRT k SRS izboljša intrakranialno kontrolo bolezni, vendar brez vpliva na preživetje. Rezultati omenjenih raziskav so uveljavili vlogo SRS v zdravljenju do 4 možganskih zasevkov. Z napredkom tehnologije in radiokirurških tehnik ter zaradi že ugotovljene toksičnosti WBRT se je SRS uveljavila tudi v zdravljenju multiplih možganskih zasevkov. Velika raziskava Yamamota je pokazala, da je celokupno preživetje enako tako v skupini bolnikov, zdravljenih s SRS zaradi 2–4 možganskih zasevkov, kot v skupini, zdravljenih zaradi 5–10 možganskih zasevkov. Kasnejša retrospektivna raziskava istega avtorja je ugotovila učinkovitost in smiselnost SRS tudi v izbrani skupini bolnikov, ki imajo več kot 10 možganskih zasevkov. Bolj kot število možganskih zasevkov je pomembno vzeti v ozir skupni volumen možganskih zasevkov in hitrost nastanka novih (angl. Brain metastases velocity).

Možganski zasevki z učinkom mase, tisti v zadnji kotanji, ki lahko povzročijo hidrocefalus, cistični zasevki ter možnost hitre opustitve kortikosteroidne terapije v primeru potrebe po imunoterapiji, so brez dvoma indikacija za klasičen nevrokirurški pristop.

SRS ima vlogo v pooperativnem obsevanju ležišča in morebitnega ostanka zasevka po nevrokirurški odstranitvi. Novejše raziskave nakazujejo korist predoperativne SRS za lezije, kjer je poznejša resekcija neizogibna. S takšnim pristopom je manj meningelnih zasevkov in radiacijske nekroze.

Na multidisciplinarno odločitev o indikaciji za SRS vplivajo: število možganskih zasevkov/skupni obsevalni volumen, razpored in velikost/volumen možganskih zasevkov, simptomi, splošno stanje bolnika, starost,

ekstrakranialni obseg primarne bolezni, hitrost nastanka novih možganskih zasevkov po prvi SRS, histologija in molekularne lastnosti tumorja ter možnost sistemskega zdravljenja.

Sistemska terapija

Ni randomiziranih raziskav, na temelju katerih bi se jasno oblikovale smernice o takojšnji ali odloženi SRS pri bolnikih, ki so kandidati za tarčno terapijo ali imunoterapijo. Potreben je multidisciplinarni in individualiziran pristop k posameznemu primeru pri odločitvi, kateri bolniki ne potrebujejo takojšnje lokalne terapije. Napredek v molekularni diagnostiki neprekinjeno redefinira podskupine bolnikov, pri katerih je možna opustitev takojšnjega lokalnega zdravljenja. Trenutno so glede na ameriške (ASTRO) in evropske (ESMO-EANO) smernice definirane le podskupine bolnikov z melanomom, nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC) (angl. non-small cell lung cancer) in bolnice z rakom dojke, pri katerih je bila imunoterapija ali tarčna terapija usmerjena na biomarkerje BRAF, EGFR, HER2, ALK in ROS1 prospektivno ocenjena. Raziskave so bile narejene pri bolnikih brez nevroloških simptomov in brez kortikosteroidne terapije. Za simptomatske bolnike je ne glede na možnost tarčne terapije ali imunoterapije indicirana takojšnja lokalna terapija. Glede na rezultate raziskav, večinoma faze II in III, so imeli asimptomatski bolniki ≤ 4 možganske zasevke, najpogostejše ≤ 2 možganska zasevka z velikostjo < 2 cm. Če se ne indicira takojšnja lokalna terapija, je potrebna skrbna nevro-radiološka kontrola in ocena elokventnosti prizadete možganske regije. Randomizirane raziskave faze II in III so potrdile odgovor na imunoterapijo in tarčno terapijo v razponu od 30–75 %, vendar ni bila narejena randomizirana preiskava, ki bi jih primerjala s SRS. Trenutno potekajo prospektivne raziskave, ki iščejo odgovore glede optimalne kombinacije lokalne terapije in naraščajočega števila novih sistemskih možnosti (NCT03340129, NCT02858869, NCT02978404).

Glede na priporočila ASCO-SNO-ASTRO iz leta 2022 se pri naslednjih skupinah asimptomatskih bolnikov lahko odloži lokalna terapija:

1. bolniki z EGRF-mutiranim NSCLC, ki prejemajo osimertinib ali icotinib,
2. bolniki z ALK-preureditvijo NSCLC, ki prejemajo aлектinib, brigatinib ali ceritinib,
3. bolniki s melanomom, s predpisanim ipilimumabom + nivolumabom (za vse bolnike ne glede na status BRAF) ali dabrafenibom + trametinibom za bolnike, ki imajo mutacijo BRAF V600,
4. bolnice z HER 2 pozitivnim rakom dojke, ki po progresu bolezni ob trastuzumabu, pertuzumabu ali trastuzumabu emtazinu prejemajo tukatinib, trastuzumab in kapecitabin.

Glede na letošnje »living« smernice ESMO za HER2+ karcinom dojke pridejo v poštev tudi bolnice z aktivnimi možganskimi zasevki. Aktivni možganski zasevki so tako novonastali možganski zasevki velikosti ≤ 2 cm ali možganski zasevki, ki so v progresu po predhodnem lokalnem zdravljenju. Če so asimptomatski, je indicirana sistemska terapija ali kombinacija s tukatinibom, trastuzumabom in kapecitabinom ali s trastuzumab derukstekanom in odlog lokalnega zdravljenja. Definiran je tudi izraz stabilni možganski zasevki, ki pomeni že zdravljene možganske zasevke, ki ≥ 4 tedne po zdravljenju ne kažejo radiološkega progressa. Tudi pri njih je indicirana enaka sistemska terapija.

Za bolnike z NSCLC in ROS 1-translokacijo, MET-mutacijo, RET-fuzijo in KRAS-mutacijo se še vedno priporoča kombinirano lokalno in sistemsko zdravljenje. Drugi potencialni prediktivni biomarkerji so navedeni v tabeli 1.

Kombinacija imunoterapije in SRS

Čeprav se je radioterapija tradicionalno uporabljala za neposredni učinek na rakave celice, ki vodi v mitotsko celično smrt, so dokazani tudi njeni potencialni imunomodulatorni učinki, ki jih je mogoče izkoristiti za okrepitev imunskega odziva proti rakavim celicam. Imunostimilirajoči učinek je bolj izražen pri večjih odmerkih, kot je 6 Gy ali več, ki se uporabljajo v SRS. Idealna časovnica med SRS in imunoterapijo je še vedno predmet številnih raziskav. Najpogosteje se SRS uporablja pred začetkom zdravljenja z imunoterapijo, še posebno če gre za simptomatske zasevke. Možna je tudi konkomitanta terapija oziroma začetek zdravljenja z imunoterapijo in nato priključitev SRS. Rezultati retrospektivnih raziskav so potrdili, da kombinacija občutno izboljša lokalni odgovor na zdravljenje, stimulira absopal učinek na neobsevanih območjih, verjetno pa tudi vpliva na celokupno preživetje.

Entiteta	Biomarkerji
Dojka	HER2, ER/PR, BRCA1/2 ('BRCAness'), PIK3CA, PD-L1
NSCLC	EGFR, ROS1, NTRK, ALK, RET, MET, KRAS, BRAF, PD-1/PD-L1
Ploščatocelični	FGFR1
Melanom	BRAF, KIT, NF1, NRAS, PD-L1
Kolorektalni	KRAS, BRAF, NRAS, PD-L1, MSI
Zgornji gastrointesinalni	HER2, MET
Urotelni	PD-L1
Endometrij	MSI
Ovarij (serozni)	ER/PR, MSI
Ovarij (mucinozni)	MSI

Tabela 1: Potencialni prediktivni biomarkerji.

Kombinacija tarčne terapije in SRS

V primeru inhibitorjev TKI in SRS se priporoča opustitev med obsevanjem ravno zaradi tega, ker so podatki nejasni in pomanjkljivi. Opisano je več ototoksičnosti ob simultani uporabi, še posebno pri alectinibu. Osimertinib naj bi bil manj učinkovit v kombinaciji s obsevanjem kot v monoterapiji. V primeru HER 2 tarčne terapije se priporoča sedemdnevna pavza med SRS in tarčno terapijo.

BRAF-inhibitorji kažejo radiosenzibilizacijski učinek ter povečanje možnosti krvavitve. Ne priporočajo se med obsevanjem in tri dni pred SRS ali po njej.

Kombinacija citotoksične terapije in SRS

Potrebna je pavza od približno 7 dni pri gemcitabinu, metotreksatu, cisplatinu in taksanih ter 14 dni ali več pri doksorubicinu.

Radiacijska nekroza

Colaco je raziskoval učinek kombinacije SRS in različnih sistemskih terapij. Ugotovil je, da je največja incidenca radiacijske nekroze 37,5 %, v skupini bolnikov, ki so prejeli imunoterapijo. Incidenca radiacijske nekroze v skupini bolnikov, zdravljenih s tarčnimi zdravili, je bila 25-odstotna, pri tistih zdravljenih s citotoksično terapijo pa 16,9-odstotna. Rezultati nekaterih drugih retrospektivnih raziskav niso potrdili enakega trenda, verjetno zaradi majhnih kohort, različnih SRS-odmerkov, variacij v načinu predpisa doze in številu frakcij.

Zaključek

Molekularno biološka raznolikost možganskih zasevkov zahteva različne strategije zdravljenja. V izbranih primerih je prva izbira lahko tarčna terapija ali imunoterapija. Spremenila se je tudi vloga RT in se je iz izključno paliativne preusmerila v visoko ablativno lokalno zdravljenje s potencialnim vplivom na preživetje. Trenutne raziskave še vedno iščejo odgovore o optimalni razporeditvi lokalnega in sistemskega zdravljenja, kako bi izboljšali učinkovitost in omilili toksičnost.

Viri in literatura

1. Gondi, Vinai et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline, Practical Radiation Oncology, Volume 12, Issue 4, 265 – 282
2. E. Le Rhun M. Guckenberger, M. Smits et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. Ann Oncol (2021) doi:10.1016/j.annonc.2021.07.016)
3. Mondini M, Levy A, Meziani L. et al. Radiotherapy-immunotherapy combinations - perspectives and challenges. Mol Oncol. 2020 Jul;14(7):1529-1537. doi: 10.1002/1878-0261.12658
4. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. Lancet Oncol. 2014 Apr;15(4):387-95.
5. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. J Clin Oncol. 2022 Feb 10;40(5):492-516. Erratum in: J Clin Oncol. 2022 Apr 20;40(12):1392.
6. Aizer AA, Lamba N, Ahluwalia MS, et al. Brain metastases: A Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol 2022; 24:1613.

Johnson & Johnson

SBRT in oligoprogres pri raku pljuč

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

Ozadje. Pri raku pljuč se stereotaktična radioterapija telesa (SBRT) v vsakdanji klinični praksi uporablja že pri vseh stadijih bolezni. Dokazi o dobrobiti ablativnega obsevanja pri oligometastatski bolezni (OMB) so temeljili na raziskavah faze II z nesodobnim sistemskim zdravljenjem ali kohortami mešanih histologij.

Namen. Predstaviti najnovejše dokaze o uporabi SBRT pri OMB raka pljuč.

Materiali in metode. Pregled literature in objavljenih izvlečkov onkoloških kongresov 2024.

Rezultati. Tri randomizirane raziskave na področju sinhrono OMB ne dajejo odgovora na dobrobit lokanega zdravljenja zaradi uporabe nestandardnega sistema zdravljenja in vključevanja bolnikov z oligoinducirano boleznijo. SBRT oligoostanka pri bolnikih na osimertinibu in inhibitorjih kontrolnih točk (IKT) podaljša preživetje brez bolezni in celokupno preživetje. Lokalno zdravljenje inducirane oligoprograsa pri IKT lahko izboljša preživetje (pozitivna in negativna raziskava).

Zaključek. Obravnava bolnika z oligometastatskim pljučnim rakom postaja vse bolj kompleksna. Razvoj standardiziranih protokolov in meril izbora bolnikov, ki temeljijo na prognostičnih ocenah, bodo temeljnega pomena za opredelitev enotnega pristopa k zdravljenju in za vodenje odločitev na multidisciplinarnih konzilijih.

Uvod

Pri raku pljuč se stereotaktično obsevanje v vsakdanji klinični praksi uporablja že pri vseh stadijih bolezni. Visok nivo dokazov z randomiziranimi raziskavami imamo za SBRT zgodnjega raka pljuč in paliativno protibolečinsko obsevanje hrbtenice. Ablativno obsevanje zasevkov pri oligometastatski bolezni pa je do zdaj temeljilo predvsem na prospektivnih raziskavah faze II, ki so vključevale bolnike z različnimi raki, ali so temeljile na nesodobnih režimih sistema zdravljenja ali pa so vključevale bolnike z različnimi oblikami OMB. V letu 2023 so bile objavljene mednarodne smernice za zdravljenje OMB pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) (1), izsledki raziskav v letu 2024 pa so odprli več vprašanj, kot so ponudili odgovorov (2–6). V nadaljevanju bomo predstavili najnovejše dokaze o vključevanju SBRT v zdravljenje različnih oblik OMB pri NDRP (7), objavljene v letu 2024.

Sinhrona oligometastatska bolezen

Sinhrono OMB imajo po definiciji bolniki z 1–5 zasevki ob diagnozi primarne bolezni (7). Bolniki so zdravljeni s standardnim sistemskim zdravljenjem (ang. standard of care – SoC) za primarno razsejano bolezen in takojšnjim ali odloženim ablativnim lokalnim zdravljenjem (1). Tri letos objavljene raziskave ne dajejo odgovora na to, ali imajo bolniki s sinhrono OMB brez progressa po sistemskem zdravljenju dobrobit z lokalnim zdravljenjem. V dveh raziskavah so uporabili nestandardno sistemsko zdravljenje, v NRG LU002 pa vključili tudi bolnike z oligoinducirano boleznijo (2, 3, 5).

Metahrona oligometastatska bolezen

O metahronem oligoprogresu govorimo, ko se zasevki pojavijo ≥ 6 mesecev po zdravljenju. V primeru kontroliranega primarnega tumorja jo imenujemo tudi oligoponovitev. Ta skupina bolnikov ima boljšo prognozo v primerjavi z bolniki s sinhronimi zasevki, najdaljše preživetje imajo bolniki z izoliranim oligoprogresom v pljučih (8). V randomizirani raziskavi SABR-COMET so pri bolnikih z metahronimi zasevki solidnih tumorjev z dodatkom SBRT ob SoC izboljšali srednje celokupno preživetje (CP) z 28 na 53 mesecev (9).

Inducirana oligometastatska bolezen in oligoostanek bolezni

O inducirani oligometastatski bolezni govorimo pri bolnikih s polimetastatsko boleznijo, ki imajo po sistemskem zdravljenju SoC oligoostanek bolezni. Ni znano, ali po 4–6 krogih SoC z dodanim lokalnim ablativnim zdravljenjem izboljšamo prognozo, saj so štiri pozitivne randomizirane raziskave izvedene pred

dobo imunoterapije in TKI tretje generacije (10, 11). Zaradi mešane vključitve sinhrono OMD in oligoinducirane OMD v NGR LU 002 zaključkov o dobrobiti SBRT za to skupino ne moremo postaviti (3).

Pri bolnikih z vodilno onkogeno mutacijo se rezistenca na TKI pogosto razvije v oligoostanku bolezni. V raziskavi LungSORT so pri bolnikih, ki so prejeli TKI tretje generacije, ablativno obsevali oligoostanek bolezni in rezultate primerjali s historično kohorto. Ugotovili so izboljšanje srednjega preživetja brez bolezni z 19,0 na 29,9 meseca (13). Na svetovnem kongresu o pljučnem raku so letos predstavili zgodnje rezultate prospektivne raziskave faze II BOOSTER, v kateri so bolnike na 1. liniji z inhibitorji kontrolnih točk (IKT) s kemoterapijo ali brez nje in doseženo oligoinducirano bolezen randomizirali v SoC z ablativnim zdravljenjem ali brez njega. Lokalno zdravljeni bolniki so dosegli značilno daljše srednje preživetje brez bolezni (26,7 proti 11,7 meseca) in srednje celokupno preživetje (ni doseženo proti 32,9 meseca) (14).

Inducirana oligoprogresivna bolezen

Pri bolnikih na sistemskem zdravljenju ob dobrem odgovoru lahko pride do izolirane rezistence v določenem klonu celic, kar vodi do oligoprograsa ob sicer nadzirani polimetastatski bolezni. Glede na retrospektivne raziskave je z ablativnim lokalnim zdravljenjem mogoče podaljšati čas sicer učinkovitega sistema zdravljenja za 7–9 mesecev za mešano skupino bolnikov (11) in do 17 mesecev pri bolnikih z oligoprogresom po 1. liniji IKT (15). V raziskavi CURB so randomizirali bolnike z NDRP in rakom dojke z oligoprogresom po vsaj 1. liniji v SoC in SoC + SBRT. Bolniki s pljučnim rakom so imeli izrazito izboljšano srednje preživetje brez bolezni (2,2 proti 10,0 mesecev) (4). Dodatek SBRT terapiji SoC so proučevali tudi v randomizirani raziskavi faze II STOP. Raziskava je bila negativna, brez izboljšanja srednjega preživetja brez bolezni in srednjega celokupnega preživetja, vendar pa je kar 35 % bolnikov v roki SoC prejelo tudi ablativno obsevanje (kršitev protokola). Zaradi počasnega vključevanja so morali vključevanje razširiti iz NDRP tudi na druge rake, tako da odgovora o dobrobiti za rak pljuč nimamo (6).

Zaključek

Obravnava bolnika z oligometastatskim pljučnim rakom postaja vedno bolj kompleksna. Razvoj standardiziranih protokolov in meril izbora bolnikov, ki temeljijo na prognostičnih ocenah, bodo temeljnega pomena za opredelitev enotnega pristopa k zdravljenju in za vodenje odločitev na multidisciplinarnih konzilijih. Poglobljena analiza zasevkov različnih tkiv lahko pomaga izboljšati naše razumevanje razvoja metastatske bolezni in opredeliti bioloških značilnosti, ki lahko vplivajo na odločitve o zdravljenju.

Viri in literatura:

1. Iyengar P, All S, Berry MF, Boike TP, Bradfield L, Dingemans AMC, et al. Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: An ASTRO/ESTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2023;13:393–412. doi:10.1016/j.prro.2023.04.004.
2. ESTRO - About ESTRO n.d. <https://www.astro.org/About/Newsroom/Newsletter/Congresses/Lung-Proffered-Papers-at-ESTRO-2024> (accessed October 28, 2024).
3. Iyengar P, Hu C, Gomez DR, Timmerman RD, Simone CB, Robinson CG, et al. NRG-LU002: Randomized phase II/III trial of maintenance systemic therapy versus local consolidative therapy (LCT) plus maintenance systemic therapy for limited metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2024;42:8506–8506. doi:10.1200/jco.2024.42.16_suppl.8506.
4. Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N, Patel J, Shepherd AF, Eng J, et al. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block (CURB) oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet* 2024;403:171–82. doi:10.1016/S0140-6736(23)01857-3.
5. Sun H, Li M, Huang W, Zhang J, Wei S, Yang Y, et al. Thoracic Radiotherapy Improves the Survival in Patients With EGFR-Mutated Oligo-Organ Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors: A Multicenter, Randomized, Controlled, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2024;JCO2302075. doi:10.1200/JCO.23.02075.
6. Schellenberg D, Gabos Z, Duimering A, Debenham B, Fairchild A, Huang F, et al. Stereotactic Ablative Radiation for Oligoprogressive Cancers: Results of the Randomized Phase 2 STOP Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;0. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.08.031.

7. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol* 2020;148:157–66. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.003.
8. Werner R, Steinmann N, Opitz I, Decaluwe H, Date H, De Ruyscher D. Complex situations in lung cancer: multifocal disease, oligoprogression and oligorecurrence. *Eur Respir Rev* 2024;33. doi:10.1183/16000617.0200-2023.
9. Palma D, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. OC-0104 Stereotactic radiation for treatment of oligometastases (SABR-COMET) – Extended long-term outcomes. *Radiother Oncol* 2022;170:S88. doi:10.1016/s0167-8140(22)02480-x.
10. Peng P, Gong J, Zhang Y, Zhou S, Li Y, Han G, et al. EGFR-TKIs plus stereotactic body radiation therapy (SBRT) for stage IV Non-small cell lung cancer (NSCLC): A prospective, multicenter, randomized, controlled phase II study. *Radiother Oncol* 2023;184:109681. doi:10.1016/j.radonc.2023.109681.
11. Werner R, Steinmann N, Opitz I, Decaluwe H, Date H, De Ruyscher D. Complex situations in lung cancer: multifocal disease, oligoprogression and oligorecurrence. *Eur Respir Rev* 2024;33:230200. doi:10.1183/16000617.0200-2023.
12. Ricciuti B, Gariazzo E, Gorria T, Thummalapalli R, Citarella F, Gandhi MM, et al. Clinical outcomes and post-progression retreatment in patients with metastatic NSCLC who complete two years of treatment with immune checkpoint blockade. *J Clin Oncol* 2024;42:8633–8633. doi:10.1200/jco.2024.42.16_suppl.8633.
13. Zhou Y, Ni J, Zhu Z. Consolidative Stereotactic Radiotherapy in Metastatic EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Receiving First-Line Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Prospective Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol* 2024;120:S94. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.07.167.
14. Yang S, Chen B, Yu J, Liu X, Jiang T, Wu F, et al. OA05.03 Ablation to Oligo-Residual Sites Plus ICIs Improved Survival of Patients with Advanced NSCLC: Preliminary Results of a Prospective Phase II Trial. *J Thorac Oncol* 2024;19:S17–8. doi:10.1016/j.jtho.2024.09.037.
15. Brown LJ, Ahn J, Gao B, Gee H, Nagrial A, Pires da Silva I, et al. Radiotherapy Improves Survival in NSCLC After Oligoprogression on Immunotherapy: A Cohort Study. *JTO Clin Res Reports* 2024;5:100695. doi:10.1016/j.jtocrr.2024.100695.

ZA BOLNICE S HR+ HER2- RAKOM DOJKE Z VELIKIM TVEGANJEM
ZA PONOVI TEV BOLEZNI PRI ZGODNJEM RAKU ALI ZA BOLNICE Z MRD¹


Verzenios
abemaciclib

ONA POTREBUJE VSE
upanje tega sveta
IN ŠE VEČ

DAJTE JI
VEČ KOT UPANJE

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA: Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** *Zgodnji rak dojke:* Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadoliberina LHRH - luteinizirajočim hormonom-releasirajočim hormonom). *Napredovali ali metastatski rak dojke:* Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odmernik in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. *Zgodnji rak dojke:* Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojave nesprejemljive toksičnosti. *Napredovali ali metastatski rak dojke:* Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojave nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje neželene učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3-5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe:** Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravila se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba pogoltniti celo (bolnice tablet pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevtropenične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic z metastatskim rakom dojke. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicliba. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resni arterijski tromboembolični dogodek (ATE), je treba oceniti koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja z abemaciclibom. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiaroiiki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilaganje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilaganje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombotična pomanjkanja, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgevizija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze **Pogosti:** povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pnevmonitis, dispneja, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost **Občasni:** febrilna nevtropenija, fotopsija **Rok uporabnosti:** 3 leta **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018. Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2023. Datum zadnje revizije besedila: 4. 7. 2024 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios, zadnja odobrena verzija.

Pomembno: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios si preberite zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-AL-SI-0306, 24.9.2024. Samo za strokovno javnost.

Lilly

Vloga stereotaktičnega obsevanja pri oligoprogresu raka dojk

doc. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

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

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

Povzetek

Oligoproges raka dojk je razmeroma nov koncept, ki zajema različne klinične scenarije oligometastatskega raka dojk in ga lahko razdelimo v novonastalo, ponovljeno ali inducirano oligometastatsko bolezen. V klinični praksi se počasi uveljavlja strategija, ko se z lokalnim ablativnim zdravljenjem, kot je stereotaktično obsevanje telesa (SBRT), poskuša ciljati na vse oligoprogresivne lezije v telesu in s tem potencialno zmanjšati heterogenost tumorja ter uničiti klone tumorskih celic, ki so rezistentni na sistemsko zdravljenje. Vlogo obsevanja pri oligoprogresu raka dojk so do zdaj preiskovali v štirih prospektivnih raziskavah faze II, poleg tega je bilo do zdaj objavljenih nekaj manjših retrospektivnih analiz. Raziskave nakazujejo, da SBRT oligoprogresivnih lezij podaljša čas do menjave sistemske terapije in podaljša čas preživetja brez bolezni. Ni znano ali SBRT vpliva na celokupno preživetje. Za zdravljenje oligoprogresivnih lezij s SBRT se v klinični praksi še vedno odločimo individualno na podlagi dosedanjega sistemskega zdravljenja ter histopatoloških značilnosti raka dojk.

Uvod

Ob postavitvi diagnoze je večina rakov dojk zgodnjega stadija in 4–8 % primarno razsejanih. Pri 20–30 % bolnic¹, ki so bile izhodiščno zdravljene zaradi zgodnjega raka dojk, oddaljeno ponovitev bolezni odkrijemo med spremljanjem. Oligometastatski rak dojk je heterogena skupina bolezni z intrinzično biološko raznolikostjo in je podobno kot oligometastatska bolezen (OMB) drugih primarnih rakov definirana kot vmesno stanje (metastatska bolezen z majhnim bremenom) med omejenim in razširjenim rakom. Na podlagi klasifikacije Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (ESTRO) in Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC) poznamo več kategorij oligometastatske bolezni. Oligoproges raka dojk opisuje različne klinične scenarije in ga v odvisnosti od izhodiščnega stanja bolezni – bodisi gre za novonastalo bolezen bodisi za predhodno znano diagnozo oligometastatske ali polimetastatske bolezni – in sistemskega zdravljenja lahko razdelimo v novonastalo, ponovljeno ali inducirano OMB. Predpostavlja se, da je v ozadju nastanka oligoprogresivne bolezni genetska heterogenost oziroma posamezne mutacije, ki vplivajo na to, da se zasevki ne odzovejo na sistemsko zdravljenje. Trenutno potekajo raziskave, ki poskušajo ugotoviti mehanizme, zakaj le nekateri zasevki napredujejo oziroma se ne odzovejo na sistemsko zdravljenje, medtem ko drugi se.

Vloga obsevanja oligoprogesa pri raku dojk

V klinični praksi se počasi uveljavlja strategija, ko se z lokalnim ablativnim zdravljenjem, kot je stereotaktično obsevanje (SBRT), poskuša ciljati vse oligoprogresivne lezije v telesu in s tem potencialno zmanjšati heterogenost tumorja in uničiti klone tumorskih celic, ki so rezistentni na sistemsko zdravljenje. V obdobju individualiziranega prilagajanja zdravljenja raka dojk s tarčnimi zdravili je cilj zdravljenja z obsevanjem tudi podaljšanje trenutne linije sistemske terapije, ki jo prejema bolnica. S tem lahko vplivamo na toksičnost zdravljenja in kakovost življenja bolnice (zlasti če je v naslednji liniji zdravljenja mogoče uporabiti le zdravljenje s citostatiki). Teoretične prednosti so tudi podaljšanje časa do progressa bolezni, podaljšanje celokupnega preživetja in manjši celokupni stroški zdravljenja.

Raziskave na področju obsevanja in oligoprogesa raka dojk

Vloga obsevanja pri oligoprogresu raka dojk je bila do zdaj preiskovana v štirih prospektivnih raziskavah faze II, poleg tega je bilo do zdaj objavljenih nekaj manjših retrospektivnih raziskav.

V raziskavi **CURB** (NCT03808662) so vključili 44 bolnic z rakom dojk in 58 bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč s ponovljeno ali inducirano OMB, dostopno zdravljenju s SBRT, ki so prejeli vsaj eno linijo sistemske terapije za metastatsko bolezen. Število zasevkov ni bilo omejeno. Dodatek SBRT je podaljšal srednje preživetje brez progressa za celotno skupino, za bolnike z rakom pljuč, ne pa za bolnice z rakom dojk. Po srednjem času

¹ V besedilu je uporabljena ženska oblika samostalnika.

brez progressa za celotno skupino, za bolnike z rakom pljuč, ne pa za bolnice z rakom dojk. Po srednjem času sledenja 51 tednov, pri bolnicah z rakom dojk ni bilo razlik v času do progressa bolezni (18 tednov s SBRT proti 17 tednov v skupini bolnic, ki so bile zdravljene standardno). V raziskavo so sicer vključili le bolnice z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (večinoma bolnice s trojno negativnim ter luminal-B podtipom raka dojk). V primerjavi z bolniki z rakom pljuč so v tej raziskavi bolnice z rakom dojk imele bolj napredovalo bolezen in so bile pred vključitvijo v raziskavo zdravljene že z več linijami zdravljenja (3–4).

V randomizirani raziskavi faze II (**STOP**, NCT02756793) so vključili 90 bolnikov z metastatskim solidnim rakom, pri katerih se je med sistemskim zdravljenjem, ki so ga prejeli vsaj tri mesece, razvila oligoprogresivna bolezen (1–5 oligoprogresivnih zasevkov, največ 3 v enem organu). V raziskavo so bili vključeni bolniki z rakom pljuč (44 %), genitourinarnim rakom (23 %), rakom dojk (13 %) ter drugimi raki. Bolniki so bili randomizirani v razmerju ena proti dva v roko s standardno sistemsko terapijo (SoC) (n = 31) ali v roko s SoC v kombinaciji s SBRT vseh oligoprogresivnih lezij (n = 59). Srednji čas sledenja bolnikov je bil 31 mesecev. Primarni cilj raziskave je bil čas do progressa bolezni, ki je dosegel 8,4 meseca (SBRT in SoC) proti 4,3 meseca (SoC), vendar razlika ni bila statistično različna (p = 0,091). V podanalizi glede na primarno histologijo raka so opisali izboljšanje časa do progressa bolezni v roki s SBRT in SoC pri raku dojk (p = 0,0051), vendar je bila ta skupina bolnic majhna (n = 12).

AVATAR (ACTRN12620001212943) je multicentrična prospektivna raziskava faze II, v katero so vključili 32 bolnic s hormonsko odvisnim, HER2 negativnim rakom dojk, ki so prejele hormonsko terapijo v kombinaciji z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 in so imele do pet oligoprogresivnih lezij, ki so jih zdravili s SBRT. Primarni cilj raziskave je bil čas do menjave sistemskega zdravljenja, ki je znašal 10,4 meseca. Skoraj polovica vključenih bolnic (n = 15; 46 %) bolnic je vsaj eno leto nadaljevalo isto linijo sistemske terapije.

V prospektivni raziskavi faze II **RADIANT** (NCT04122469) so vključili 70 bolnikov z genitourinarnimi (n = 32; 46 %) in gastrointestinalnimi raki (n = 15; 21 %) ter rakom dojk (n = 23; 33 %). Vsi bolniki so prejeli SBRT na vsa oligoprogresivna mesta razsejane bolezni. V celotni skupini bolnikov jih je približno 50 % vsaj eno leto po SBRT nadaljevalo enako linijo sistemskega zdravljenja in so bili brez progressa bolezni. Kumulativna enoletna incidenca menjave sistemske terapije je bila pri bolnicah z rakom dojk 40,5-odstotna. Srednji čas od SBRT do menjave sistemskega zdravljenja je bil pri bolnicah z rakom dojk 14,5 meseca. Pri bolnicah z rakom dojke je bila kumulativna incidenca akutne toksičnosti stopnje ≥ 2 je 8,7 %.

V večji retrospektivni raziskavi, v katero so vključili 59 bolnic z rakom dojk, pri katerih so obsevali oligoprogresivne lezije metastatskega raka pljuč, je bil srednji čas preživetja brez bolezni 13 mesecev. Preživetje brez bolezni je bilo slabše za bolnice, ki so prejele več kot dve liniji sistemske terapije. Biološka efektivna doza ($BED_{\alpha/\beta=4} < 100$ Gy) je bila v multivariatni analizi edina povezana z daljšim obdobjem preživetja brez bolezni.

Zaključek

Obravnava bolnic z oligometastatskim rakom je kompleksna in zahteva individualizirano ter multidisciplinarno obravnavo. Vloga SBRT pri zdravljenju oligoprogresivnih lezij ni popolnoma jasna, vendar raziskave nakazujejo, da obsevanje (SBRT) oligoprogresivnih lezij podaljša čas do menjave sistemske terapije pri približno 50 % bolnic za vsaj leto. Izsledki raziskav nakazujejo tudi, da SBRT vpliva na preživetje brez bolezni. Ni znano, ali morda podaljša celokupno preživetje.

Viri in literatura

1. Lacaze JL, Aziza R, Chira C et al. Diagnosis, biology and epidemiology of oligometastatic breast cancer. *Breast* 2021; 59:144-156. doi: 10.1016/j.breast.2021.06.010.
2. Piroth MD, Krug D, Feyer P et al. Oligometastasis in breast cancer-current status and treatment options from a radiation oncology perspective. *Strahlenther Onkol* 2022; 198(7):601-611. doi: 10.1007/s00066-022-01938-x.
3. Nicosia L, Figlia V, Ricottone N, Cuccia F, Mazzola R, Gaj-Levra N, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) and concomitant systemic therapy in oligoprogressive breast cancer patients. *Clin Exp Metastasis* 2022; 39(4):581-588. doi: 10.1007/s10585-022-10167-6.
4. Tsai CJ, Yang JT, Guttmann DM et al. Consolidative Use of Radiotherapy to Block (CURB) Oligoprogression — Interim Analysis of the First Randomized Study of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With

- Oligoprogressive Metastatic Cancers of the Lung and Breast. *Int J Radiat Oncol* 2021; 111:1325–6. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.09.014>.
5. David SP, et al. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) for Oligoprogressive ER-Positive Breast Cancer (AVATAR): A Phase II Prospective Multicenter Trial. *Int J Radiat Oncol* 2023; 117: e6.
 6. Alomran R, White M, Bruce M et al. Stereotactic radiotherapy for oligoprogressive ER-positive breast cancer (AVATAR). *BMC Cancer* 2021; 23;21(1):303. doi: 10.1186/s12885-021-08042-w.
 7. Glicksman RM, Raman S, Ye XY et al. The Role of Stereotactic Body Radiotherapy in Oligoprogressive Malignant Disease (RADIANT): Oncologic Outcomes From a Phase 2 Nonrandomized Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024; 11:S0360-3016(24)03328-5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.09.002.
 8. Marazzi F, Masiello V, Orlandi A et al. Outcomes of Radiotherapy in Oligoprogressive Breast Cancer. *J Pers Med*. 2024 Jul 29;14(8):805. doi: 10.3390/jpm14080805.

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 izkušnosti 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 rakavih 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 oligoprograsa pri raku prostate. Ali je to PSMA PET CT kot najboljčutljivejša 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 oligoprograsa 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 oligoprograsa raka prostate. So pa potrdile izboljšanje časa do progressa 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 progressa 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 $\geq$ 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 $\geq$ 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 $\geq$ 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 progressa 33,7 m	
Valeriani et al., rKORP, 2022	CT, scintigrafija skeleta, PET CT, PSMA PET CT	57 (53 $\leq$ 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 $\leq$ 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 $\geq$ 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		$\geq$ 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 progressa 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 progressa 8,9–16,6 mesecev, preživetje brez progressa po enem letu pa 53 %.

Zaključek

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

- predhodno trajanje odziva na sistemske zdravljenje,
- obseg in hitrost napredovanja bolezni,
- mesto in obseg progressa,
- 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 progressa 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.

Lilly

A MEDICINE COMPANY

Stereotaktično obsevanje tumorjev ledvic in nadledvičnic

Ana Perpar, dr. med.

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

Povzetek

Historično se je obsevanje tumorjev ledvic in nadledvičnic uporabljalo v paliativne namene. Razvoj v radioterapiji je omogočil aplikacijo višjih ablativnih doz s tehniko stereotaktičnega obsevanja (SBRT), s katero lahko dosežemo rezultate, primerljive s kirurškim zdravljenjem.

Pri tumorjih ledvic in nadledvičnic se je SBRT uveljavila kot kurativna alternativa kirurškemu zdravljenju bolnikov s primarnimi tumorji, kot tudi bolnikov z oligometastatsko oziroma oligoprogresivno boleznijo.

Pri primarnih tumorjih ledvic v prospektivnih študijah enoletna lokalna kontrola dosega 100 %, tveganje za resne zaplete stopnje 3 je 10-odstotno. S SBRT se lahko zdravi tudi bolnike s solitarno ledvico, pričakovana izguba ocenjene glomerularne filtracije (oGF) se ne razlikuje od tiste pri bolnikih z obema ledvicama, je pa odvisna od velikosti tumorja in izhodiščne oGF.

SBRT tumorjev nadledvičnic dosega rezultate, ki so prav tako primerljivi s kirurškim zdravljenjem. Eno- in dveletna lokalna kontrola dosega 82 % in 63 %, v večini študij je višja lokalna kontrola pogojena z višjo predpisano dozo, ki bi po nekaterih objavljenih podatkih morala presegati 100 Gy (biološko učinkovita doza, BED10). SBRT, ki vključuje magnetnoresonančno vodeno adaptivno obsevanje, je možni način prilagoditve obsevalnega načrta trenutnim anatomskim razmeram pred vsako frakcijo obsevanja. Tako je mogoče doseči izboljšanje pokritosti tarče ter optimalno ščitenje zdravih organov v neposredni bližini tumorja.

Na obeh področjih je odprtih veliko vprašanj, ki vključujejo vlogo sistemskega zdravljenja, vlogo citoreduktivne SBRT ledvic pri razsejani obliki bolezni, optimalno dozo za SBRT tumorjev nadledvičnic. Odgovor na nekatera od teh vprašanj bodo podale študije, ki so v teku.

Uvod

Primarni tumorji ledvic so dolgo časa veljali za radiorezistentne. Obsevanje je pri njihovi obravnavi imelo paliativno vlogo, podobno kot pri tumorjih nadledvičnic.

Tehnološki razvoj in nova dognanja na področju radioterapije in radiobiologije, ki vključujejo SBRT in omogočajo radikalno oziroma ablativno obsevanje z visoko dozo, so omogočili, da so rezultati obsevanja postali primerljivi rezultatom kirurškega zdravljenja tako na področju lokalne kontrole kot tudi tveganja za zaplete.

Pri bolnikih z omejenim karcinomom ledvic ali oligometastatsko oziroma oligoprogresivno obliko bolezni z zasevki v nadledvičnicah je stereotaktično obsevanje eden možnih načinov zdravljenja, zlasti če bi bil invaziven poseg povezan z nesprejemljivim tveganjem za bolnika.

Stereotaktično obsevanje ledvic

Prospektivna študija FASTRACK (1) je pokazala, da SBRT ledvic omogoča aplikacijo ablativne doze ob sprejemljivem tveganju za pozne zaplete. Vanjo so vključili inoperabilne bolnike (ki so operacijo zavrnili ali zaradi pridruženih bolezni niso bili kandidati za kirurško zdravljenje) z največjim premerom tumorjev 10 cm ter oGF 30 mL/min ali več. Bolniki z manjšimi tumorji (premer < 4 cm) so prejeli 1 x 26 Gy, tisti z večjimi (premer 4–10 cm) 3 x 14 Gy. Po medianem času sledenja 43 mesecev sta bila dosežena 100-odstotna 12-mesečna lokalna kontrola ter celokupno preživetje. Pri 10 % bolnikov je prišlo do zapleta stopnje 3, zapletov višje stopnje niso ugotovili.

Analiza upada delovanja ledvic po SBRT (2) je pokazala, da je pet let po zaključeni SBRT najprej prišlo do kompenzatornega porasta oGF, ki je pri bolnikih z obema ledvicama vztrajala, pri bolnikih s solitarno ledvico pa ne. Povprečna izguba oGF je bila primerljiva med bolniki s solitarnimi ledvicami in tistimi z obema ledvicama (14,5 in 13,3 mL/min), prav tako ni bilo razlike med incidenco končne odpovedi ledvic ter potrebo po dializi. Multivariatna analiza je pokazala, da sta velikost tumorja (razmerje obetov, OR na 1 cm 1,57) in izhodiščna oGF (OR na 10 mL/min 1,3) bolj verjetno povezana s padcem oGF ≥ 15 mL/min.

SBRT ledvic pri bolnikih z boleznijo stadija II in III, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje, zdaj vključuje tudi smernice NCCN. (3)

Trenutno poteka več študij (SAMURAI, CYTOSHRINK), ki preučujejo vlogo citoreduktivne SBRT primarnega tumorja ledvice, skupaj z imunoterapijo pri bolnikih z razsejano obliko bolezni.

Stereotaktično obsevanje nadledvičnic

SBRT nadledvičnic v primerjavi s kirurškim zdravljenjem dosega primerljivo lokalno kontrolo bolezni in tveganje za zaplete. (4)

Opravljen metaanaliza študij SBRT tumorjev nadledvičnic (5) poroča o več kot tisoč bolnikih. Pri 65,8 % bolnikov je bil rak pljuč primarna lokacija bolezni. Eno- in dveletna lokalna kontrola je do 82 % oziroma do 63 % ob mediani nominalni dozi 38 Gy (18–60 Gy) v 5 (1–10) frakcijah (mediani BED10 je 67 Gy). Uporaba fiducijskih markerjev je bila povezana z višjo predpisano dozo ter boljšo lokalno kontrolo. Pri vstavitvi markerjev je v 10,7 % prišlo do resnih zapletov (hematom, pnevmotoraks). Celokupno tveganje za resne zaplete SBRT stopnje 3 ali več je bilo 1,8-odstotno.

Lokalna kontrola je po rezultatih večine študij povezana z dozo. Po izračunih bi z dozo več kot 100 Gy (BED10) dosegli 95-odstotno enoletno lokalno kontrolo (5, 6). Tukaj se postavlja vprašanje, ali je za vse tumorje nadledvičnic potrebna enako visoka doza ali je ta odvisna od osnovne histologije tumorja.

V zadnjih nekaj letih je bilo objavljenih kar nekaj podatkov na temo magnetnoresonančno vodenega adaptivnega SBRT obsevanja tumorjev nadledvičnic, pri katerem se obsevalni načrt prilagodi trenutnim anatomskim razmeram pred vsako frakcijo. Prednosti takšnega pristopa so boljša pokritost tarče in boljše ščitenje zdravih organov v neposredni bližini tarče, še posebno prebavil; zahteva pa večjo vpletenost radioterapevtov in fizikov med obsevanjem (7).

Ugurluer in sod. (8) so objavili rezultate multiinstitucionalne retrospektivne raziskave magnetnoresonančno vodene SBRT tumorjev nadledvičnic. Vključili so 255 bolnikov z 269 obsevanimi tumorji, 68,6 % bolnikov je imelo izvor bolezni v raku pljuč, 9,9 % v genitourinarnem sistemu. Mediana celokupna nominalna doza je bila 45 Gy (16–60 Gy) v 5 frakcijah; mediani BED 10 je bil 100 Gy (37,5–132 Gy). Adaptacija je bila izvedena v 87,4 % frakcij. Eno- in dveletno preživetje brez lokalnega progressa (LPFS) je bilo 94- in 88,3-odstotno. Eno- in dveletno celokupno preživetje je dosegalo 74,1 % in 56,3 %. Po SBRT z BED10 več kot 100 Gy ter dozo na frakcijo več kot 10 Gy niso ugotovili lokalnih ponovitev bolezni. Zaznali so 2 zapleta stopnje 3: 1 odpoved nadledvičnic ter 1 zlom vretenca (vsak 0,4 %).

Zaključek

SBRT je varna in učinkovita metoda radikalnega zdravljenja primarnih tumorjev ledvic pri bolnikih in je alternativa kirurškemu zdravljenju; to metodo je mogoče uporabiti tudi pri bolnikih s solitarno ledvico.

Pri oligometastatski oziroma oligoprogresivni bolezni nadledvičnic je visokodozno SBRT obsevanje alternativa kirurškemu zdravljenju; uspeh obsevanja je odvisen od doze. Adaptivno obsevanje s pomočjo magnetnoresonančno vodene SBRT je pokazalo izboljšanje pokritosti tarče in ščitenja zdravih organov z dobrimi preliminarimi rezultati.

Odprtih vprašanj je veliko, vključno z vlogo ablative citoreduktivne SBRT pri razsejanem karcinomu ledvice, vlogo sistemskega zdravljenja v kombinaciji s SBRT ter njenemu redosledu v sklopu multimodalnega zdravljenja, izbora optimalne doze za SBRT tumorjev nadledvičnic, morebiti upoštevanje primarno histologijo.

Viri in literatura

6. Siva S, Bressel M, Sidhom M, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for primary kidney cancer (TROC 15.03 FASTRACK II): a non-randomised phase 2 trial. *Lancet oncology/Lancet Oncology*. 2024 Mar 1;25(3):308–16.
7. Tan VS, Correa RJM, Warner A, et al. 5-Year Renal Function Outcomes after SABR for Primary Renal Cell Carcinoma: A Report from the International Radiosurgery Oncology Consortium of the Kidney (IROCK). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2023 Sep 29;117(2):S84–4.

8. NCCN. NCCN Guidelines Kidney Cancer, Version 2.2025 [Internet]. Nccn.org:NCCN; 06.09.2024 [04.11.2024]. Dosegljivo na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
9. Ashray Gunjur, Duong C, Ball D, Siva S. Surgical and ablative therapies for the management of adrenal "oligometastases" – A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2014 Aug 1;40(7):838–46.
10. Chen WC, Baal JD, Baal U, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy of Adrenal Metastases: A Pooled Meta-Analysis and Systematic Review of 39 Studies with 1006 Patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2020 May;107(1):48–61.
11. Stumpf PK, Yorke ED, El Naqa I, Cuneo KC, Grimm J, Goodman KA. Modeling of Tumor Control Probability in Stereotactic Body Radiation Therapy for Adrenal Tumors. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2021 May;110(1):217–26.
12. Michalet M, Bettaieb O, Khalfi S, et al. Stereotactic MR-Guided Radiotherapy for Adrenal Gland Metastases: First Clinical Results. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Dec 30;12(1):291.
13. Ugurluer G, Schneiders FL, Corradini S, et al. Factors influencing local control after MR-guided stereotactic body radiotherapy (MRgSBRT) for adrenal metastases. *Clinical and Translational Radiation Oncology* [Internet]. 2024 Feb 29;46:100756.

Stereotaktično obsevanje jetrnih tumorjev: rezultati zdravljenja na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Izr. prof. Irena Oblak, dr. med., asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med.

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

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

Povzetek

Stereotaktična radioterapija ali radioablacija (SBRT) je ena od možnosti zdravljenja jetrnih zasevkov različnih primarnih tumorjev in tudi primarnih jetrnih rakov. V primerjavi z radiofrekvenčno ali mikrovalovno ablacijo ima prednost predvsem pri lezijah, večjih od 3 cm, lezijah, ki ležijo blizu večjega žilja, žolčnika in žolčnih vodov ali trebušne prepone. V naši seriji smo analizirali 107 bolnikov (68 moških in 39 žensk) s povprečno starostjo 66,5 leta (32,5–88 let) z jetrnimi zasevki različnih tumorskih lokalizacij in primarnimi jetrnimi tumorji, ki so bili na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravljeni s tehniko SBRT z radikalnim namenom od uvedbe zdravljenja leta 2018 do konca leta 2023. Mediani čas sledenja bolnikov je 23 mesecev (8–72 mesecev). Glede na tumorsko lokalizacijo je prevladovala skupina bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, sledili so bolniki z hepatocelularnim karcinomom in bolnice z rakom dojk, druge tumorske lokalizacije so bile zastopane redkeje. Največkrat smo obsevali le 1 lezijo, kar pri 84 bolnikih (78,5 %), 2 leziji pri 20 (18,7 %), 3 lezije pri 2 (1,9 %) in pri enem bolniku z rakom debelega črevesa in danke (0,9 %) kar 5 lezij hkrati. Dosežena je bila odlična lokalna kontrola bolezni, ki je bila kar 93-odstotna. Vse lokalne ponovitve so se zgodile v prvem letu po zdravljenju. Naši rezultati zdravljenja s tehniko SBRT so primerljivi ali celo boljši kot rezultati drugih raziskovalcev. Razlog je najverjetnejše dokaj skrbna izbira bolnikov in upoštevanje protokola zdravljenja. S pridobitvijo številnih lastnih izkušenj in poročanj drugih raziskovalcev bomo protokol prilagodili, predvsem z ohlapnejšimi restrikcijami rizičnih organov.

Izhodišče

Jetra so pogosto mesto zasevanja različnih rakov, najpogosteje vanje zaseva rak debelega črevesa in danke. V odrasli dobi so pogosti tudi primarni malignomi, kot so hepatocelularni in holangiokarcinom. Pri številnih jetrnih zasevkih je primarno zdravljenje sistemska terapija. V primeru enega ali solitarnih zasevkov (do 5 zasevkov z možnostjo varnega zdravljenja (1)), je terapija izbora pri raku debelega črevesa in danke kirurška resekcija, ki dokazano izboljša preživetje bolnikov (2). Pri drugih vrstah raka pa priporočila glede kirurške resekcije niso tako jasna. Kar 80 % bolnikov z jetrnimi zasevki ni resektabilnih zaradi različnih razlogov, vezanih na bolnika, ali tehničnih omejitev (3).

Kot metodo zdravljenja je mogoče uporabiti tudi stereotaktično obsevanje (SBRT), poleg radiofrekvenčne ablacije (RFA), mikrovalovne ablacije (MWA) in transarterijske embolizacije (TACE). Med njimi ima SBRT prednost predvsem pri večjih lezijah od 3 cm, ko so ablacije slabše učinkovite in ko je lezija v bližini kritičnih struktur, kot so večje žile, žolčnik in žolčni vodi ter blizu trebušne prepone (4).

Uporaba SBRT se je v zadnjih dveh desetletjih kot neinvazivna ablativna metoda zdravljenja precej razširila za obvladovanje številnih metastatskih lezij različnih primarnih tumorjev in tudi pri zdravljenju primarnih tumorjev jeter. Omogoča velike odmerke sevanj v eni ali nekaj frakcijah (običajno do 5), pri čemer dosežemo strm gradient padca doze proti sosednjim zdravim tkivom. Tako retrospektivne kot prospektivne raziskave so dokazale, da SBRT omogoča odlično lokalno kontrolo bolezni z minimalno toksičnostjo in podaljšanjem preživetja brez napredovanja bolezni in tudi celokupno preživetje bolnikov (4).

Pri pregledu literature opazimo precejšno variabilnost izbora primernih bolnikov za tovrstno zdravljenje in heterogenost same izvedbe zdravljenja s tehniko SBRT.

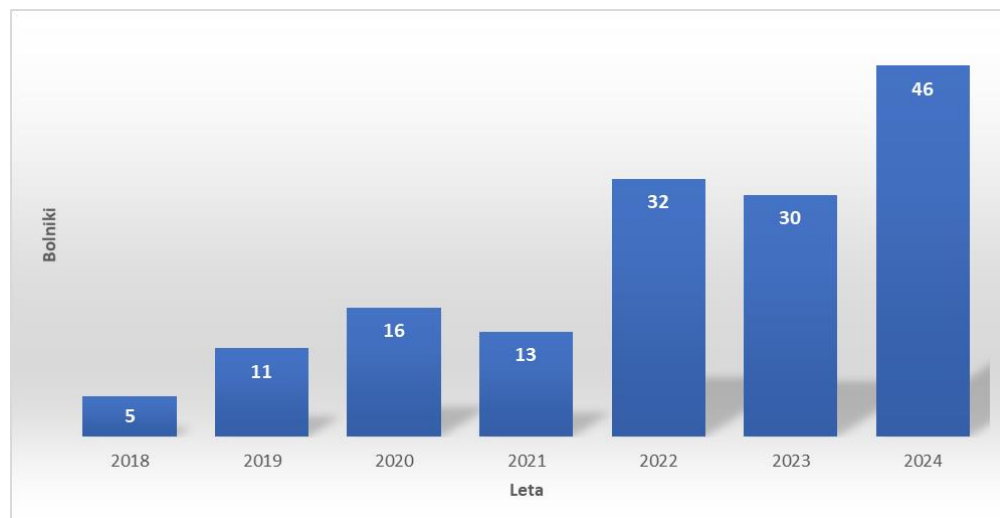
Bolniki in metode

V našo analizo smo vključili vse bolnike z jetrnimi zasevki različnih tumorskih lokalizacij in primarnimi jetrnimi tumorji, ki so bili zdravljeni s tehniko SBRT z radikalnim namenom od uvedbe zdravljenja leta 2018 do konca leta 2023. S tem smo dosegli vsaj minimalni čas sledenja, ki nam je omogočil oceniti učinkovitost zdravljenja

tudi s slikovno diagnostiko. Za statistično analizo smo uporabili statistični program IBM SPSS statistika, različica 26. Uporabili smo osnovne statistične teste, za oceno lokalne kontrole in preživetja smo uporabili Kaplan-Meierjeve metode.

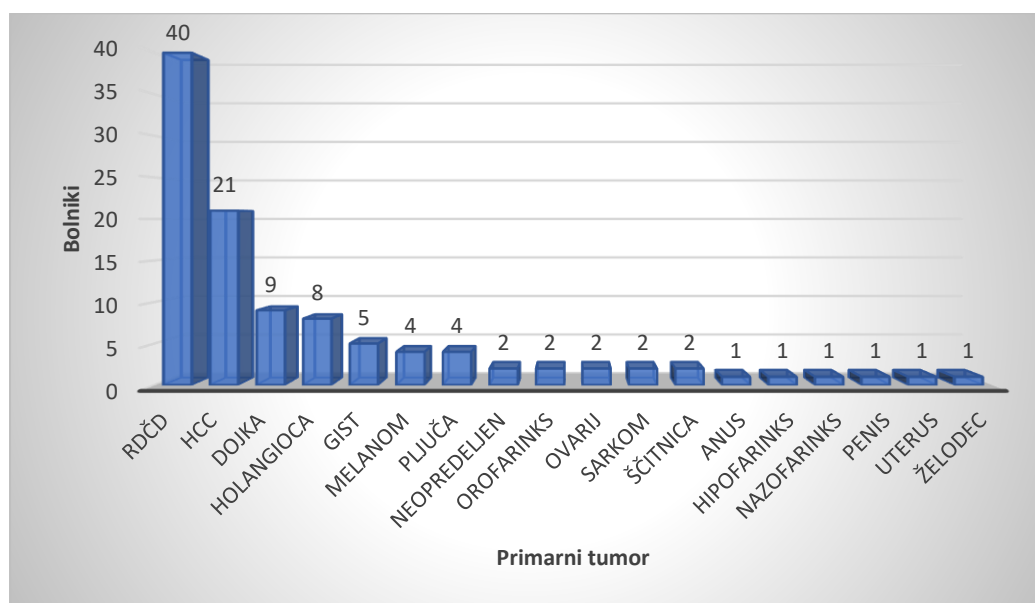
Rezultati

Od uvedbe zdravljenja marca 2018 se število zdravljenih bolnikov z leti povečuje, kar prikazuje slika 1.



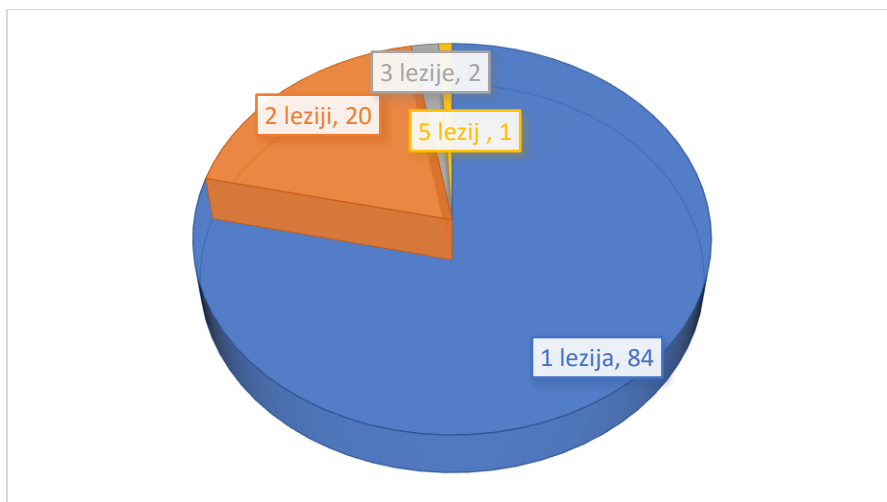
Slika 1: Število zdravljenih bolnikov s tehniko SBRT

V analizo smo vključili 107 bolnikov (68 moških in 39 žensk) s povprečno starostjo 66,5 leta (32,5–88 let), ki so zdravljenje zaključili do konca leta 2023. Srednji čas sledenja bolnikov je 23 mesecev (8–72 mesecev). Glede na tumorsko lokalizacijo je prevladovala skupina bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, sledili so bolniki s hepatocelularnim malignomom in bolnice z rakom dojk, druge tumorske lokalizacije so bile zastopane redkeje (slika 2).



Slika 2: Zdravljeni bolniki glede na vrsto primarnega tumorja

S tehniko SBRT je bilo pri teh bolnikih obsevanih 135 različnih lezij v jetrih. Največkrat smo obsevali le 1 lezijo, kar pri 84 bolnikih (78,5 %), 2 leziji pri 20 (18,7 %), 3 lezije pri 2 (1,9 %) in pri enem bolniku z rakom debelega črevesa in danke (0,9 %) kar 5 lezij hkrati (slika 3).



Slika 3: Število zdravljenih lezij

Dosežena lokalna kontrola bolezni je bila 93,1-odstotna, vse lokalne ponovitve so se zgodile v prvem letu po zdravljenju. Po natančni analizi lokalnih ponovitev ugotavljamo, da so bili vsi razen enega bolnika obsevani s 5 frakcijami. Pri lokalni ponovitvi v primeru SBRT 3 x 18 Gy pa je prišlo do obsežnega sistemskega razsoja raka pljuč že dobra 2 meseca po zdravljenju s SBRT jetrnega zasevka, tudi s številnimi obsežnimi zasevki v jetrih.

Podrobnejši rezultati bodo predstavljeni na predstavitvi.

Razprava

Pri primerjavi rezultatov z drugimi raziskovalci ugotavljamo, da dosegamo odlično lokalno kontrolo bolezni, ki je v naši seriji kar 93,1-odstotna. Vse ponovitve bolezni v obsevalnem polju smo imeli v prvem letu po zdravljenju. Franzese *s sod.* v svoji metaanalizi, kamor je vključil 33 retro- in prospektivnih raziskav z 3101 vključenim bolnikom, pri katerih je bilo s tehniko SBRT zdravljenih kar 4437 jetrnih zasevkov, navaja 85-odstotno povprečno lokalno kontrolo ob prvem letu, 75-odstotno ob drugem letu in 68-odstotno tretje leto po zdravljenju. Poroča tudi, da imajo bolniki z rakom debelega črevesa in danke slabše rezultate kot tisti z drugimi tumorskimi lokalizacijami (4), kar pa v svoji raziskavi nismo uspeli potrditi.

Pri pregledu literature ugotavljamo, da raziskovalci uporabljajo različni izbor bolnikov in heterogene tehnike SBRT. Franzese *s sod.* v svoji metaanalizi poroča, da je imelo le 57,6 % vključenih bolnikov opravljen 4-D CT, 51,5 % bolnikov vstavljene fiducialne markerje, abdominalno kompresijo 54,5 % bolnikov in 24,2 % bolnikov tehniko zadrževanja dihanja ali aktivno kontrolo dihanja (ABC) (4). Večina raziskovalcev zdravi bolnike z največ 3 zasevki, podobno kot v naši seriji bolnikov.

Zaključek

Naši rezultati zdravljenja jetrnih zasevkov ali primarnih jetrnih tumorjev s tehniko SBRT so primerljivi ali celo boljši od rezultatov drugih raziskovalcev. Razlog je najverjetneje dokaj skrbna izbira bolnikov in upoštevanje protokola zdravljenja. S pridobitvijo številnih lastnih izkušenj in poročanji drugih raziskovalcev lahko izdelan protokol prilagodimo, predvsem z ohlapnejšimi restrikcijam rizičnih organov in možnostjo obsevanja več lokalizacij hkrati ter možnostjo ponovnega obsevanja SBRT jetrnih zasevkov.

Viri in Literatura

1. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, *et al.* 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*, 21 (1) (2020), pp. e18-e28.

2. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 230 (3) (1999), pp. 309-318.
3. Imai K, Adam R, Baba H. How to increase the resectability of initially unresectable colorectal liver metastases: A surgical perspective. *Ann Gastroenterol Surg*, 3 (5) (2019), pp. 476-486.
4. Franzese C, Louie AI, Katecha RR, *et al.* Stereotactic Body Radiotherapy for liver metastases: Systematic review and meta-analysis with International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guidelines. *Practical Radiation Oncology*, 2024: in press. DOI: 10.1016/j.prro.2024.09.011

AMGEN

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).

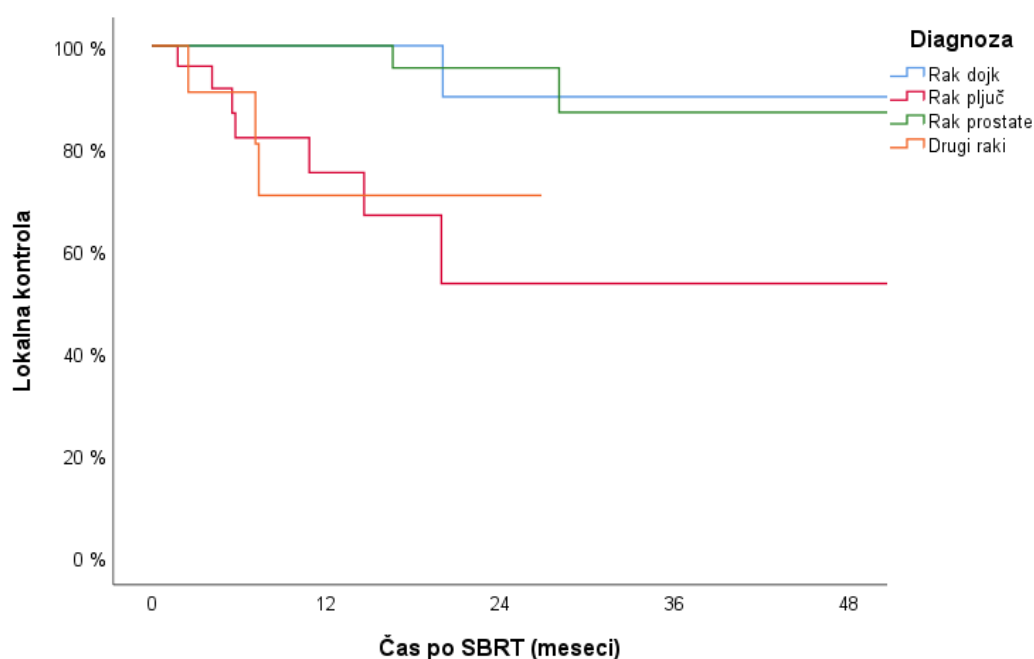
Rezultati

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 dojk 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).

Vloga stereotaktičnega obsevanja pri raku glave in vratu

Prof. dr. Primož Strojani, 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. Strojan 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.

PODPORNIKI IZOBRAŽEVANJA



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletni strani <https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov>, kjer so zbrana gradiva s strokovnih dogodkov, ki jih organizira OI Ljubljana. Namenjena so tako zaposlenim na OI kot tudi drugim zaposlenim v zdravstvu, študentom in širši javnosti. Vabljeni k ogledu in prebiranju publikacij.

Srečanje so podprle naslednje družbe

Abbott Laboratories d.o.o.

Altamedics d.o.o.

Amgen zdravila d.o.o.

Astellas Pharma d.o.o.

AstraZeneca UK Limited, podružnica v Sloveniji

Bausch Health, PharmaSwiss d.o.o.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Janssen Slovenija, Johnson & Johnson d.o.o.

KEFO d.o.o.

Lek d.d.

Merck d.o.o.

Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.