

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 bronhial 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.