

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 napredujajočimi 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 napredujočo 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.