

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 dojke, 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.

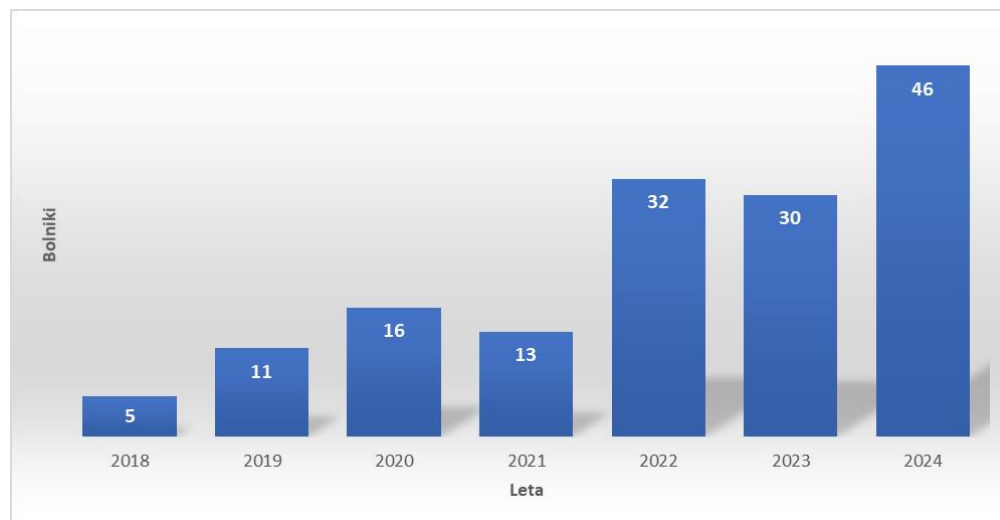
Bolniki in metode

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.

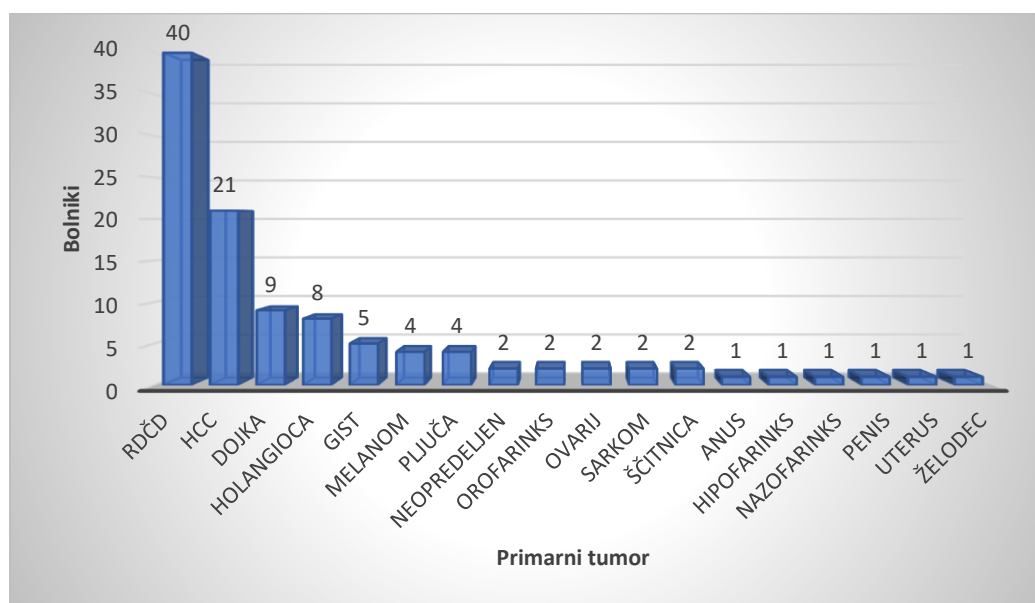
Rezultati

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



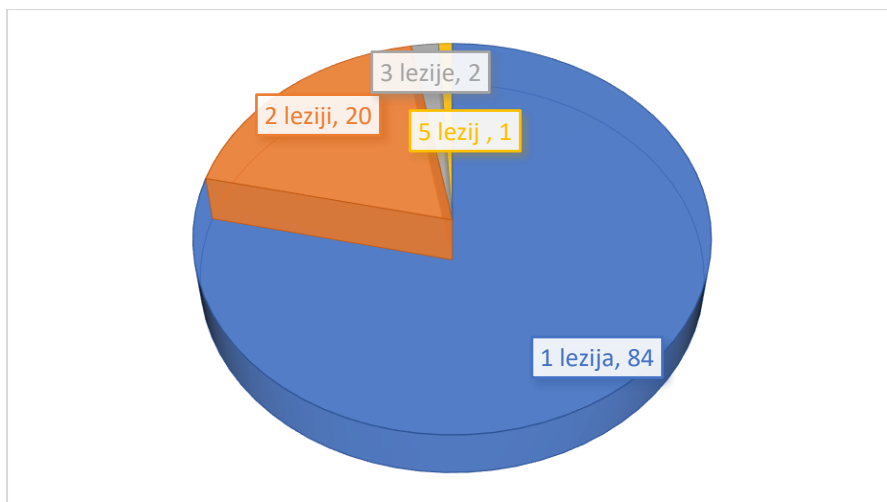
Slika 1: Število zdravljenih bolnikov s tehniko SBRT

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 različne izbore 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 zadrževanega 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