

VLOGA RADIOTERAPEVTA V ZDRAVLJENJU OMEJENE IN NAPREDOVALE BOLEZNI

Jan Žagar, dr. med., asist. mag. Janka Čarman, dr. med.

*Oddelek za brahiradioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana,
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana*

Izveček

Urotelni karcinom zgornjih sečil je redka bolezen. Temu primerni sta stopnja in kakovost dokazov. Starejše študije radioterapije (obsevanja) niso prepoznale kot učinkovite modalitete zdravljenja predvsem zaradi toksičnosti starejših tehnik. Novejše študije, v času visoko konformnih radioterapevtskih tehnik, nasprotujejo zaključkom starejših in nakazujejo mesto radioterapije ne samo v paliativnem, temveč tudi v dopolnilnem in radikalnem zdravljenju. Še vedno je podatkov malo in njihova kakovost ne zadošča za umestitev radioterapije v standardna priporočila, njena uporaba zunaj paliativnega namena ostaja omejena na posamezne primere po priporočilu multidisciplinarnega konzilija.

Uvod

Urotelni karcinom zgornjih sečil predstavlja približno 5 % urotelnih karcinomov. (1,2) V 30 – 40 % po primarnem kirurškem zdravljenju pride do lokoregionalne ponovitve bolezni, kar pomembno poslabša prognozo bolezni. (1) Okoli 80 % bolnikov s ponovitvijo bolezni po radikalnem kirurškem zdravljenju umre v roku dveh let po ponovitvi. Standardno zdravljenje ponovitve bolezni je sistemsko, s kemoterapijo ali eventuelno imunoterapijo, vendar je ob tem srednje preživetje zgolj 11 do 15 mesecev. Z napredkom sodobnih radioterapevtskih tehnik bi radioterapija lahko ponudila alternativo ali dopolnitev k trenutnemu zdravljenju (3). Žal njena vloga ni jasno opredeljena, študije pa so si pogosto nasprotujoče.

Dopolnilno (adjuvantno) obsevanje

Jasnih priporočil glede adjuvantnega zdravljenja z obsevanjem ni. Adjuvantno obsevanje je bilo predlagano za zmanjšanje tveganja ponovitve lokoregionalno napreduje bolezni po predhodni kirurški odstranitvi tumorja. Dobrobit obsevanja je povezana s spremljajočimi dejavniki in lastnostmi bolezni ter tehničnimi značilnostmi radioterapije in študij. (1, 2, 4–7) Starejše študije, nastale v času, ko visoko konformne

tehnike (kot sta IMRT in VMAT) še niso bile razvite ali dostopne, v veliki večini niso pokazale dobrobiti, poročajo pa o toksičnosti in stranskih učinkih za paciente. Sodobne študije, pri katerih so bile uporabljene naprednejše tehnike, poročajo o dobrobiti in sprejemljivi toksičnosti (stopnje 1-2 v do 58 %, stopnje 3 v do 3 %). (2)

V literaturi je ob odsotnosti jasnih priporočil, prisotna heterogenost velikosti obsevalnih polj – tarča je lahko ležišče tumorja, ležišče tumorja s sečevodom, ledvico in mehurjem ter priležnimi področnimi bezgavčnimi ložami, kar pomembno prispeva k lokalni kontroli in toksičnosti. (5) Prisotna je tudi heterogenost predpisanih doz, ki se v študijah gibljejo med 20 in 60 Gy. Metaanaliza je potrdila povezanost med predpisano dozo in odgovorom na zdravljenje; podskupina, ki je med obsevanjem prejela 47,8 Gy ali več, je imela boljšo lokalno kontrolo kot podskupine z nižjimi dozami. (2)

Na korist dopolnilnega obsevanja vpliva tudi vrsta predhodne radikalne operacije. Po delni ureterektomiji je dopolnilno obsevanje izkazalo korist v primerjavi z delno ureterektomijo samo, vendar se lokalna kontrola oz. stopnja ponovitve v primerjavi z radikalno nefroureterektomijo ni izboljšala.

Nekatere študije so primerjale adjuvantno kemoradioterapijo proti kirurgiji sami ali v kombinaciji z dopolnilno radioterapijo in potrdile boljšo kontrolo bolezni v primeru kombiniranega zdravljenja, zlasti pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo (stadij pT3, pT4) ali s pozitivnimi področnimi bezgavkami. (2,6) Lokalna kontrola z dopolnilno radioterapijo je bila bolj učinkovita pri tumorjih v srednjem ali distalnem delu sečevoda, v primerjavi s tumorji proksimalnega dela. (5)

Radikalno obsevanje

Podatki o obsevanju z namenom ozdravitve primarnega tumorja ali lokalne ponovitve tumorja sečevoda ali ledvičnega meha so zelo skopi in slabe kakovosti (majhne serije pacientov v študijah, posamezni opisi primerov). V seriji osmih pacientov, ki so bili obsevani, je bila lokalna kontrola dobra. Izsledke o dobri lokalni kontroli po obsevanju dopolnjuje še manjša študija 16 pacientov zdravljenih s stereotaktičnim obsevanjem (*angl. Stereotactic body radiation therapy, SBRT*), kjer so beležili tudi nizko toksičnost. (8) Novejša študija je pokazala izboljšanje celokupnega preživetja in lokalne kontrole z obsevanjem v primeru ponovitve bolezni, zlasti v primeru obsevanja po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. (4)

Paliativno zdravljenje

Paliativno obsevanje ima vlogo pri lažšanju težav, predvsem pri hematuriji, kjer je obsevanje z večjim odmerkom na frakcijo in manjšim številom odmerkom (*t.i.* hipofrakcionirano obsevanje) primerljivo učinkovito kot normofrakcionirano. (9)

Pri bolnikih, ki zaradi kemorezistentne bolezni prejemajo imunoterapijo (pembrolizumab), sočasno paliativno obsevanje izboljša celokupno preživetje. (10).

Zaključek

Za razliko od starejših študij, kjer je bila opisovana velika toksičnost obsevanja, študije s sodobnimi radioterapevtskimi tehnikami nakazujejo možnost varnega in učinkovitega vključevanja obsevanja v zdravljenje urotelnega karcinoma zgornjih sečil z namenom dopolnilnega, radikalnega in paliativnega zdravljenja.

Kljub temu so podatki, ki bi dobro opredelili vlogo obsevanja v zdravljenju urotelnega karcinoma zgornjih sečil, skopi in pristranski (geografsko, etnično, majhni vzorci ipd). Zaenkrat radioterapija v zdravljenju urotelnih karcinomov zgornjih sečil ni del standardne obravnave, temveč predstavlja možnost dopolnilnega zdravljenja v izbranih primerih lokalno napredovale (patološki stadij T3–4) in/ali področno napredovale bolezni (N+) ter prisotnosti bolezni v kirurškem robu (R1) na podlagi omejenih retrospektivnih podatkov.

Literatura

1. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiewicz PI, Seebacher V, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2019 Oct;37(10):659–71.
2. Zalay O, Yan M, Sigurdson S, Malone S, Vera-Badillo FE, Mahmud A. Adjuvant Radiotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Oncology*. 2022 Dec 20;30(1):19–36.
3. Liu MZ, Chen JY, Lyu F, Gao XS, Ma MW, Li XY, et al. Exploring Radiotherapy as a Promising Alternative for Managing Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma: Rescuing Chemotherapy-Intolerant Patients. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2024 Dec;22(6):102203.
4. Chang HH, Luo HL, Su YL, Fang FM, Wang CJ, Huang CC. Long-term outcome of radiation therapy for locoregional recurrence of upper tract urothelial carcinoma after nephroureterectomy. *BMC Urol*. 2025 Apr 9;25(1):80.

5. Guan H, Wang G, Wang W, Zhou Y, Liu Z, Hou X, et al. Postoperative adjuvant radiotherapy for patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) who underwent kidney-sparing surgery (KSS): a single-center study. *Radiat Oncol*. 2023 July 18;18(1):120.
6. Huang YC, Chang YH, Chiu KH, Shindel AW, Lai CH. Adjuvant radiotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *Sci Rep*. 2016 Dec 2;6(1):38175.
7. Zhou X, Luo G. Is radiotherapy helpful for the prognosis of upper urinary tract urothelial carcinoma? A meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2022 Oct;40(10):424–33.
8. Khriguian J, Patrocinio H, Andonian S, Aprikian A, Kassouf W, Tanguay S, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for the Treatment of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Practical Radiation Oncology*. 2022 Jan;12(1):e34–9.
9. Vassiliou V, Katsila T, Sodergren SC, Kardamakis D. Radiotherapy in Metastatic Urothelial Carcinoma: Rationale and Clinical Applications. *Anticancer Res*. 2022 Aug;42(8):3767–78.
10. Nakamori K, Yamazaki S, Komura K, Fukuokaya W, Adachi T, Hirasawa Y, et al. Concurrent palliative radiation with pembrolizumab for platinum-refractory urothelial carcinoma is associated with improved overall survival. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2023 Mar;39:100558.