

Czy stereotaktyczna radioterapia stanowi równorzędną alternatywę dla chirurgii w I stopniu niedrobnokomórkowego raka płuca? Głos na TAK

Rafał Dziadziuszko

Stereotactic radiotherapy should be an alternative approach to surgery in stage I non-small cell lung cancer

Stereotaktyczna radioterapia i radiochirurgia wczesnego raka płuca

Stereotaktyczna radioterapia i radiochirurgia są to bliskie sobie terminy, oznaczające zastosowanie wiązki promieniowania jonizującego w celach terapeutycznych w postaci kilku (stereotaktyczna radioterapia, SBRT) lub jednej (radiochirurgia, SRS) wysokiej dawki promieniowania zdeponowanej w stosunkowo niewielkim obszarze z bardzo wysoką precyzją i bardzo wysokim gradientem spadku dawki poza obszarem tarczowym. Techniki stereotaktycznej radioterapii, zapoczątkowane w leczeniu łagodnych i złośliwych zmian zlokalizowanych w ośrodkowym układzie nerwowym, zostały następnie wprowadzone do leczenia zmian pozaczaszkowych, w tym przede wszystkim do terapii wczesnych zmian nowotworowych w obrębie klatki piersiowej, u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego lub niewyrażających zgody na to leczenie. Przeprowadzone w ciągu ostatnich dwóch dekad badania kliniczne doprowadziły do opracowania optymalnych sposobów frakcjonowania dawki (najczęściej stosowane schematy to 54 Gy w 3 frakcjach, 55 Gy w 5 frakcjach oraz 60 Gy w 8 frakcjach, w zależności od lokalizacji guza), algorytmów obliczania dawki (preferowane są zaawansowane algorytmy typu B) oraz dawek dopuszczalnych dla narządów krytycznych [1]. Wykazano, że schematy frakcjonowania dawki, dla których całkowita dawka efektywna biologicznie (*biologically effective dose* — BED) jest niższa niż 100Gy, są związane z wyższym prawdopodobieństwem nawrotów miejscowych i krótszym czasem przeżycia w porównaniu ze schematami,

dla których BED > 100 Gy [2]. Warunkiem zastosowania SBRT w leczeniu wczesnego raka płuca jest uzyskanie rozpoznania mikroskopowego (od tej zasady można odstąpić jedynie w przypadkach ryzyka znaczących powikłań po biopsji) oraz precyzyjna ocena stopnia zaawansowania z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-TK), planowanie z udziałem tomografii komputerowej 4D, zapewniającej uzyskanie skanów TK w synchronizacji z poszczególnymi fazami cyklu oddechowego, posiadanie odpowiedniego systemu planowania leczenia wraz z przeszkolonym zespołem lekarzy i fizyków medycznych, stosowanie monitorowania lokalizacji guza przed każdą frakcją radioterapii (*image-guided radiotherapy* — IGRT) oraz rutynowe stosowanie systemu kontroli jakości radioterapii z udokumentowanym audytem poszczególnych czynności wykonywanych w trakcie procedury. Do procedur SBRT w obszarze klatki piersiowej wykorzystuje się szereg urządzeń, najczęściej akceleratory wysokoenergetyczne z mikrokolimatorami wielolistkowymi lub akceleratory na ramieniu robotycznym. Synchronizacja wiązki z cyklem oddechowym w trakcie leczenia (*gating*) jest technicznie możliwa w przypadku właściwych urządzeń, lecz nie jest niezbędna — precyzyjnie oceniona ruchomość oddechu na etapie planowania leczenia pozwala na znaczące zmniejszenie ryzyka późnych powikłań bez konieczności zastosowania tej technologii na etapie leczenia.

Dane dotyczące odległych wyników SBRT dotyczą przede wszystkim niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stopniach zaawansowania klinicznego T1 i T2 N0 M0 u chorych, którzy nie byli kandydatami do

leczenia operacyjnego. Senti i wsp. przedstawili wyniki leczenia 676 chorych, u których mediana czasu obserwacji wynosiła 32,9 miesiąca [1]. U wszystkich chorych przeprowadzono bardzo dokładną ocenę stopnia zaawansowania, włącznie z badaniem PET. Aktualizowane 5-letnie prawdopodobieństwo nawrotów miejscowych, regionalnych i odległych wynosiło odpowiednio 10,5%, 12,7% i 19,9%. Mediana czasu do nawrotu (liczona u osób, u których doszło do nawrotu) wyniosła ok. 15 miesięcy, natomiast mediana czasu przeżycia wyniosła ok. 41 miesięcy — do większości zgonów doszło z przyczyn nienowotworowych, przede wszystkim z powodu chorób układu krążenia i powikłań przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Zarówno przedstawiona powyżej praca, jak i inne opracowania odległych wyników leczenia z wykorzystaniem SBRT wskazują na bardzo dobrą kontrolę miejscowo-regionalną, porównywalną do osiąganą z wykorzystaniem leczenia operacyjnego [2–5].

SBRT w obszarze klatki piersiowej jest leczeniem względnie bezpiecznym pod warunkiem zachowania szczególnej ostrożności przy planowaniu realizacji terapii. W badaniach klinicznych przeprowadzonych w celu oceny zależności pomiędzy powikłaniami a dawką frakcyjną, dawką całkowitą i parametrami rozkładu dawki w objętości zanotowano pojedyncze przypadki poważnych powikłań w stopniu 3–5, takie jak krwotoki z naczyń płucnych, przetoki, martwice, zwiężenia oskrzeli prowadzące do zapaleń płuc czy ropni oraz niedodma płuca, a nawet całego płuca [6]. Do powikłań tych doszło w sytuacjach zastosowania bardzo wysokich dawek frakcyjnych (np. 60 Gy w 3 frakcjach). Narządami szczególnie podatnymi na poważne powikłania są struktury śródpiersia: tchawica i główne oskrzela, przełyk i tętnice płucne. Powyższe obserwacje doprowadziły do definicji obszaru, w którym położenie nowotworu wyklucza możliwość zastosowania SBRT („lokalizacja centralna”). Zgodnie z propozycją Timmermana, na podstawie wyników badania RTOG 0236, jest to obszar w promieniu 2 cm od ściany tchawicy i głównych oskrzeli [4]. Definicja zaproponowana przez Haasbeecka to objętość zawarta w promieniu 1 cm od obszaru śródpiersia [7]. Guzy położone centralnie były do niedawna przeciwskazaniem do SBRT. Doświadczenia ostatnich lat pokazują, że schematy frakcjonowania dawki zakładające zastosowanie ≥ 8 frakcji są stosunkowo bezpieczne. W pracy Senti i wsp. [8] podsumowano 20 badań, których przedmiotem było zastosowanie radioterapii hypofrakcjonowanej, w tym SBRT, u chorych z centralną lokalizacją raka płuca. W przypadku sposobów frakcjonowania, dla których BED ≤ 210 Gy, powikłania w stopniu 3 lub 4 wystąpiły u ok. 9% chorych, powikłania śmiertelne zanotowano u 1% chorych, natomiast kontrola miejscowa wynosiła $\geq 85\%$. W Grupie Radioterapii i w Grupie Raka Płuca Europejskiej Organizacji do Badań nad Leczeniem Raka (EORTC) prowadzone jest obecnie badanie II fazy LungTech (EORTC 22113), którego przedmiotem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa SBRT u chorych na

centralnie zlokalizowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania T1-T3N0M0. W badaniu tym uczestniczą dwa polskie ośrodki.

Tolerancja leczenia guzów obwodowych jest bardzo dobra — powikłania stopnia 3–4 zdarzają się rzadko, należą do nich popromienne zapalenie i zwłóknienie płuc w przypadku dużych objętości napromienianych, ból ściany klatki piersiowej i złamania żeber, obserwowane w okresie kilku lat po zastosowaniu leczenia.

Wysoka skuteczność i bezpieczeństwo SBRT w leczeniu wczesnego raka płuca znajdują potwierdzenie w licznych doniesieniach naukowych, obejmujących tysiące chorych. Powyższe dane stanowią silną przesłankę do rozważania zastosowania SBRT u chorych na operacyjnego NDRP w stopniu zaawansowania T1-T2N0. Możliwość leczenia zachowawczego, z uniknięciem torakotomii, stała się podstawą serii publikacji przedstawionych poniżej, których wyniki stanowią, moim zdaniem, alternatywę do postępowania operacyjnego w uzasadnionych przypadkach. Ostateczna decyzja terapeutyczna, oparta o starannie ustalone rozpoznanie oraz szybką i dokładną ocenę stopnia zaawansowania, powinna należeć do chorego, wyczerpująco poinformowanego przez zespół wielodyscyplinarny, w skład którego wchodzi zawsze torakochirurg i specjalista radioterapii onkologicznej.

Leczenie operacyjne wczesnego raka płuca

Leczenie operacyjne posiada wieloletnią tradycję i jest rutynowym postępowaniem u większości chorych na wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Kwalifikacja do tego postępowania powinna opierać się, podobnie jak w przypadku SBRT, na wcześniejszym ustaleniu rozpoznania mikroskopowego oraz stopnia zaawansowania. Do tego celu służą przede wszystkim badanie PET-TK oraz ocena zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia z udziałem biopsji przezoskrzelowej lub przezprzełykowej za pomocą endoskopowych technik USG dla uwidocznienia węzłów chłonnych (EBUS i EUS). Dla chorych, u których nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych ani naciekania struktur wneki lub śródpiersia, standardowym zakresem zabiegu operacyjnego jest resekcja płuca. Zabiegi o mniejszym zakresie (segmentektomie lub resekcje klinowe) są związane z wyższym ryzykiem nawrotów miejscowych [9]. Obecnie przedmiotem kilku badań klinicznych są mniej rozległe zabiegi resekcji w przypadku raków, których średnica nie przekracza 2 cm. Coraz bardziej dostępnym zabiegiem operacyjnym jest lobektomia wideotorakoskopowa, związana ze znacząco mniejszym bólem pooperacyjnym i krótszym czasem hospitalizacji. Limfadenektomia węzłów chłonnych wneki i śródpiersia z dokładną oceną histopatologiczną prowadzi do precyzyjnego ustalenia patologicznego stopnia zaawansowania, jak również właściwej kwalifikacji do pooperacyjnej chemioterapii.

Postępowanie operacyjne jest związane z ryzykiem powikłań, w tym poważnych, zagrażających życiu lub prowadzących do zgonu. Należą do nich przede wszystkim zaburzenia rytmu serca, powikłania zakrzepowo-zatorowe, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), przetoki i powikłania infekcyjne, takie jak zapalenie płuca czy ropniak opłucnej. Ryzyko zgonów pooperacyjnych jest mierzone wskaźnikami 30-dniowej i 90-dniowej umieralności okołoperacyjnej. Wskaźniki te są uzależnione od szeregu czynników: doświadczenia instytucji, jakości opieki okołoperacyjnej i właściwej kwalifikacji chorych do zabiegów. Umieralność okołoperacyjna wykazuje szeroki zakres zarówno w Polsce (raport prof. Orłowskiego), jak i w krajach Europy Zachodniej i USA. Przykładowo wskaźniki te dla Narodowego Rejestru Nowotworów w Holandii w I stopniu zaawansowania u chorych powyżej 75 roku życia wynoszą odpowiednio 5,4% i 9,3% (Haasbeeck 2012; 1698 chorych) [10], z kolei np. dla ogółu chorych leczonych na Uniwersytecie w Pittsburghu techniką anatomicznych segmentektomii wynoszą one zaledwie 1,1% i 3% (Schuchert 2012; 785 chorych) [11]. Należy przy tym zauważyć, że dane z rejestrów nowotworowych, reprezentujące ryzyko powikłań z perspektywy populacji, są na ogół gorsze od danych dla poszczególnych instytucji, zwłaszcza renomowanych klinik uniwersyteckich. W porównaniu z nimi 30- i 90-dniowa umieralność po procedurze SBRT nie przekracza 1% [12, 13], co jest jej niewątpliwą zaletą.

Stereotaktyczna radioterapia vs chirurgia

— badania porównawcze

Bezpośrednie porównanie SBRT i chirurgii u operacyjnych chorych na wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca było przedmiotem trzech randomizowanych badań klinicznych: ROSEL (badanie holenderskie porównujące SBRT i lobektomię), STARS (międzynarodowe badanie kliniczne oceniające skuteczność SBRT z wykorzystaniem noża cybernetycznego w porównaniu z lobektomią) i RTOG 1021 (badanie kliniczne porównujące SBRT i subpłatową resekcję u chorych z grupy wysokiego ryzyka operacyjnego). Wszystkie trzy badania przerwano ze względu na niską rekrutację chorych (rekrutacja nie przekroczyła 5% planowanej liczby pacjentów).

Brak możliwości bezpośredniego porównania diametralnie różnych metod leczenia nie jest wyjątkową sytuacją w medycynie. Powtarzając za astronomem Martinem Reesem — „brak dowodów na skuteczność określonej metody nie jest dowodem na brak jej skuteczności”. Przykładowo brak bezpośrednich badań porównawczych pomiędzy leczeniem operacyjnym a radioterapią wczesnego raka prostaty nie stanął na przeszkodzie powszechnemu zastosowaniu radioterapii w leczeniu tego nowotworu, z niewątpliwą korzyścią dla tysięcy chorych. Podobnie jak w przypadku leczenia chorych na raka prostaty, doskonała kontrola miej-

scowa po zastosowaniu SBRT we wczesnym raku płuca, jak również analiza ryzyka leczenia operacyjnego w każdym przypadku pozostają kluczowym elementem w dyskusji dotyczącej obu metod.

Brak możliwości bezpośredniego porównania leczenia operacyjnego i SBRT skłonił wielu badaczy do przeprowadzenia porównań pośrednich. Porównania te miały charakter analiz bez uwzględnienia czynników rokowniczych [14], porównań z uwzględnieniem czynników rokowniczych z zastosowaniem doboru przypadków i grupy kontrolnej [12, 15–18], analiz wg modelu Markova [19, 20], jak również metaanalizy wyników leczenia wczesnego raka płuca z wykorzystaniem SBRT vs chirurgii [21]. Wprawdzie czas przeżycia chorych operowanych analizowanych w tej ostatniej pracy był dłuższy w porównaniu z czasem przeżycia chorych poddanych SBRT, jednak 1-letnie i 3-letnie ryzyko zgonu z powodu nowotworu było takie same w obu grupach, co świadczy o negatywnej selekcji do grupy chorych poddanych radioterapii, prowadzącej do wyższego ryzyka zgonu z przyczyn pozanowotworowych. Praca ta, jak i inne cytowane powyżej stanowią więc silną przesłankę przemawiającą za uwzględnieniem SBRT w algorytmie leczenia chorych na wczesnego raka płuca, zwłaszcza osób o podwyższonym ryzyku powikłań okołoperacyjnych.

Podsumowanie i dalsze kierunki badań

Postęp radioterapii w ciągu ostatnich dwóch dekad zaowocował możliwością skutecznego i bezpiecznego leczenia wczesnego raka płuca za pomocą SBRT — zachowawczej metody leczenia związanej z wysoką kontrolą miejscową nowotworu i doskonałym profilem bezpieczeństwa leczenia, w tym znacząco niższą od metod chirurgicznych umieralnością 30- i 90-dniową. Cechy te czynią SBRT doskonałą metodą terapeutyczną również u chorych operacyjnych, zwłaszcza z grupy wysokiego ryzyka operacyjnego, w której ryzyko zgonu z powodu chorób współistniejących jest wysokie. Nowoczesne metody oceny stopnia zaawansowania, w tym PET-TK, techniki biopsyjne przez ścianę klatki piersiowej, EBUS i EUS, umożliwiają dostarczenie wystarczającej ilości materiału zarówno do klasycznych badań histopatologicznych, jak i do badań molekularnych (wybiórcze sekwencjonowanie genomu nowotworu jest obecnie technologicznie możliwe po izolacji minimalnej ilości materiału biopsyjnego pod warunkiem odpowiedniego utrwalenia). Techniki małoinwazyjne umożliwiają również właściwą kwalifikację chorych do grupy ryzyka i odpowiednie zastosowanie leczenia uzupełniającego. Brak bezpośrednich badań klinicznych dokumentujących wartość SBRT w porównaniu z leczeniem operacyjnym w świetle powyższych danych nie stanowi dowodu na niewystarczającą skuteczność SBRT. Inne metody leczenia miejscowego, w tym przede wszystkim termoablacja (leczenie z zastosowaniem zmiennego prądu elektrycznego o wysokiej częstotliwości w obszarze

guza), nie uzyskały jak dotąd statusu metod rekomendowanych poza badaniami klinicznymi i pozostają w sferze badań eksperymentalnych. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) wydało ostrzeżenie przed stosowaniem tej metody poza badaniami klinicznymi ze względu na przypadki zgonów związanych z procedurą [22].

Radioterapia wczesnych raków niedrobnokomórkowych płuca za pomocą technik stereotaktycznych przynosi nadal wiele wyzwań. Należą do nich: określenie czynników ryzyka uogólnienia choroby i znaczenia leczenia systemowego (w tym dynamicznie rozwijającej się immunoterapii), określenie radiologicznych cech progresji po zastosowaniu SBRT, precyzyjne określenie dawek tolerancji dla struktur śródpiersia w zależności od sposobu frakcjonowania dawki oraz precyzyjne określenie późnych powikłań po leczeniu.

Ostateczna decyzja dotycząca zastosowania chirurgii lub SBRT jako zasadniczej metody leczenia wczesnego raka płuca powinna być wysoce zindywidualizowana, z uwzględnieniem ryzyka okołoperacyjnego, preferencji chorego (po szczegółowym poinformowaniu o skuteczności i bezpieczeństwie obu metod), anatomicznej lokalizacji guza i szczegółowej ocenie stopnia zaawansowania. Kluczowe znaczenie dla powodzenia leczenia ma wspólna decyzja chirurga i radioterapeuty.

Prof. dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: rafald@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ i wsp. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 802–809.
2. Onishi H, Shirato H, Nagata Y i wsp. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: Updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007; 2: Suppl 3, S94–S100.
3. Chi A, Liao Z, Nguyen NP i wsp. Systematic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early non-small cell lung cancer: clinical implications. *Radiother Oncol* 2010; 94: 1–11.
4. Timmermann R, Paulus R, Galvin J i wsp. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage non-small cell lung cancer. *JAMA* 2010; 303: 1070–1076.
5. Baumann P, Nyman J, Hoyer M i wsp. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3290–3296.
6. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C i wsp. 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: 4833–4839.
7. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ i wsp. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 2036–2043.
8. Senthil S, Haasbeek CJ, Slotman BJ i wsp. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumors: A systematic review. *Radiother Oncol* 2013; 106: 276–282.
9. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615–23.
10. Haasbeek CJ, Palma D, Visser O i wsp. Early-stage lung cancer in the elderly patients: A population-based study of changes in treatment patterns in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012; 23: 2743–2747.
11. Schuchert MJ, Abbas G, Awais O i wsp. Anatomic segmentectomy for the solitary pulmonary nodule and early-stage lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1780–1785.
12. Crabtree TD, Puri V, Robinson C i wsp. Analysis of first recurrence and survival in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with surgical resection or stereotactic radiation therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1183–1191.
13. Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA i wsp. Stage I–II non-small cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 1543–1548.
14. Grills IS, Mangona VS, Welsh R i wsp. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 928–935.
15. Matsuo Y, Chen F, Hamaji M i wsp. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: a propensity score matching analysis. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2932–2938.
16. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY i wsp. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg* 2014; 149: 1244–1253.
17. Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J i wsp. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer* 2013; 119: 2683–2691.
18. Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA i wsp. Stage I–II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 1543–1548.
19. Shah A, Hahn SM, Stetson RL i wsp. Cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *Cancer* 2013; 119: 3123–3132.
20. Louie AV, Rodrigues G, Hannouf M i wsp. Stereotactic body radiotherapy versus surgery for medically operable stage I non-small-cell lung cancer: a Markov model-based decision analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 964–973.
21. Zhang B, Zhu JF, Ma X i wsp. Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer. A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014; 112: 250–255.
22. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm063021.html>.