

Gregory M.M. Videtic

The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, Stany Zjednoczone

Rola radioterapii stereotaktycznej w leczeniu chorych z ograniczoną liczbą przerzutów odległych

The role of stereotactic radiotherapy in the treatment of oligometastases

Przedrukowano za zgodą z: *Curr. Oncol. Rep.* 2014; 16: 391

Adres do korespondencji:

Gregory M.M. Videtic
 Department of Radiation Oncology,
 Taussig Cancer Institute,
 The Cleveland Clinic
 9500 Euclid Avenue, Mailroom T28
 Cleveland, Ohio 44195, USA
 e-mail: videtig@ccf.org

STRESZCZENIE

Pojęcie „ograniczonego rozsiewu choroby nowotworowej” oznacza sytuację kliniczną, w której występuje niewielka liczba przerzutów odległych. Najczęściej dotyczy to nowotworów litych charakteryzujących się pośrednią agresywnością przebiegu klinicznego, przy potencjalnie lepszym rokowaniu. W przeszłości podstawową metodą leczenia wybranych chorych z ograniczoną liczbą przerzutów była chirurgia. Opierano się na niepopartych dowodami naukowymi danych sugerujących, że wykonanie resekcji przerzutów może przedłużyć czas do progresji i całkowite przeżycie. Jak dotąd nie przeprowadzono żadnego prospektywnego, randomizowanego badania, które wiarygodnie potwierdziłoby korzyść kliniczną wynikającą z takiego postępowania. Przeprowadzenie precyzyjnie ukierunkowanej radioterapii z wykorzystaniem wysokich dawek podanych w jednej lub kilku frakcjach (radiochirurgia, radioterapia stereotaktyczna) stało się alternatywną dla chirurgii formą leczenia ograniczonych zmian przerzutowych. Dane z randomizowanego badania klinicznego potwierdzają korzystny wpływ zastosowania radioterapii stereotaktycznej w leczeniu pojedynczych przerzutów do mózgu w aspekcie wydłużenia całkowitego przeżycia. Pozaczaszkowa stereotaktyczna radioterapia ukierunkowana na przerzuty w lokalizacjach innych niż mózg staje się coraz powszechniej używaną strategią terapeutyczną, co wynika z jej skuteczności i niskiej toksyczności. Obecnie prowadzone są liczne badania kliniczne dotyczące tej metody, co stanowi temat niniejszego opracowania.

Słowa kluczowe: rak, ograniczone przerzuty, chirurgia, stereotaktyczna radioterapia pozaczaszkowa, onkologia

ABSTRACT

“Oligometastasis” describes a limited number of metastases arising typically from solid tumors whose behavior suggests an “intermediate” malignant state since it may potentially have a more favorable prognosis. Historically, selected patients with oligometastases often underwent surgical resection since anecdotal evidence suggested it could improve progression-free or overall survival. No prospective randomized trial evidence to date supports survival benefits from surgery. Short courses of highly focused, very high dose radiotherapy (stereotactic radiosurgery; stereotactic body radiotherapy) have emerged as a surgical surrogate to manage oligometastases. For solitary brainmetastases, randomized study evidence supports stereotactic radiosurgery as part of their management because of overall survival benefits. Modeled after stereotactic radiosurgery, stereotactic body radiotherapy for extracranial metastases is becoming increasingly common given its efficacy and low toxicity, is an active area of clinical research, and is the subject of this review.

Key words: cancer, oligometastases, surgery, stereotactic body radiotherapy, oncology

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, nr 5, 263–269
 Copyright © Springer Science+Business
 Media New York 2014
 Tłumaczenie:
 dr n. med. Aleksandra Hołowiecka
 Wydanie polskie:
 VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 5: 263–269

Wprowadzenie: pojęcie ograniczonych przerzutów odległych

W 1995 roku Hellman i Weichselbaum [1] opublikowali wstępny artykuł, w którym zdefiniowali od dawna obserwowaną sytuację kliniczną dotyczącą niektórych chorych na nowotwory, opisywaną pierwotnie w historycznej literaturze chirurgicznej: „Proponujemy uznać istnienie szczególnej sytuacji klinicznej — ograniczonych zmian przerzutowych. W niektórych nowotworach uwarunkowania anatomiczne i fizjologiczne mogą ograniczać lub koncentrować przerzuty w jednym lub w ograniczonej liczbie narządów”.

Po tym założeniu autorzy doszli do następującego wniosku: „atrakcyjną koncepcją wynikającą z istnienia szczególnego stanu klinicznego, jakim są ograniczone zmiany przerzutowe, jest możliwość przeprowadzenia w części z tych chorych leczenia radykalnego”.

W omawianym artykule przedstawiono opisy przypadków, w których występowała ograniczona liczba przerzutów do płuc, wątroby, mózgu i innych narządów w przebiegu różnych nowotworów litych. W leczeniu zmian przerzutowych stosowano resekcję chirurgiczną, która zdawała się skutkować poprawą całkowitego przeżycia. Na podstawie tych obserwacji autorzy założyli istnienie szerokiego spektrum biologicznego przebiegu nowotworu. Podejście to pozostawało w sprzeczności z akceptowanym wówczas założeniem, że wystąpienie przerzutów świadczy o nieodwracalnym uogólnieniu choroby nowotworowej. Przyjęto, że obecność ograniczonych zmian przerzutowych stanowi niejako pośrednie stadium w przebiegu nowotworu, które powinno być uznawane za specyficzną sytuację kliniczną — i w odniesieniu do niej za celowe należało uznać wypracowanie odpowiednich rekomendacji z aplikacją nowych metod terapeutycznych.

Poprzez ustalenie nowego paradygmatu choroby nowotworowej autorzy chcieli zakończyć erę traktowania wszystkich chorych z przerzutami odległymi w jednolity sposób. Wcześniej powszechnie uważano, że chorzy z odległymi przerzutami mogą być leczeni jedynie z założeniem paliatywnym. Oznaczało to, że celem leczenia było zmniejszanie nasilenia lub zapobieganie pojawieniu się objawów zależnych od choroby. Podstawową opcję terapeutyczną stanowiła chemioterapia, stosowana również wówczas, gdy nie oczekiwano, aby mogła skutkować poprawą całkowitego przeżycia. Co więcej, także metody leczenia miejscowego, takie jak radioterapia i zabiegi chirurgiczne, stosowano jedynie w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby nowotworowej.

Przedstawiając swoją koncepcję, Hellman i Weichselbaum rozumieli, że aby udowodnić jej wartości, należy przeprowadzić dobrze zaprojektowane, prospektywne badania kliniczne oparte na odpowiednio dobranej grupie chorych z ograniczonymi przerzutami w przebiegu choroby nowotworowej. W badaniach należało ocenić

rzeczywistą korzyść z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych, z uwzględnieniem ich wpływu na przeżycie całkowite. Było oczywiste, że potencjalne korzyści będą zależeć od dalszego rozwoju technologii terapeutycznych. Najlepsze potwierdzenie wartości tej przełomowej koncepcji stanowią postępy w leczeniu chorych z pojedynczymi przerzutami do mózgu. W dwóch modelowych, prospektywnych badaniach dotyczących zastosowania metod leczenia miejscowego potwierdzono zasadność koncepcji zmian ograniczonych i wykazano wpływ właściwej metody terapeutycznej na całkowite przeżycie chorych. Patchell i wsp. [2] losowo przydzielali chorych z pojedynczym przerzutem do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) do ramienia, w którym stosowano resekcję chirurgiczną z następowym napromienieniem całego mózgu (WBRT, *whole brain radiation therapy*) lub do ramienia wyłącznego WBRT. Wykazano, że w grupie chorych leczonych metodą skojarzoną w porównaniu z otrzymującymi wyłączną WBRT przeżycie całkowite było dłuższe, a także odnotowano mniej nawrotów nowotworu w obrębie mózgu i lepszą jakość życia. W randomizowanym badaniu III fazy *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 9508 porównano skuteczność wyłącznej WBRT oraz skojarzenia WBRT ze stereotaktyczną radiochirurgią w grupie chorych z mniej niż czterema przerzutami do OUN. Poprawę całkowitego przeżycia na skutek skojarzenia WBRT i radiochirurgii wykazano jedynie w podgrupie chorych z pojedynczym przerzutem [3]. Należy podkreślić, że chorzy z obecnymi wyjściowo niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi nie odnieśli korzyści z dodania radiochirurgii.

Podsumowując, w omówionych randomizowanych badaniach potwierdzono zasadność określania fazy ograniczonych przerzutów do mózgu w przebiegu nowotworów litych. Natomiast znacznie mniej danych z badań prospektywnych potwierdza koncepcję znaczenia fazy ograniczonych przerzutów zlokalizowanych pozaczaszkowo. Temu zagadnieniu został poświęcony niniejszy przegląd. Skupiono się w szczególności na wzrastającej dostępności pozaczaszkowej radioterapii stereotaktycznej (SBRT, *stereotactic body radiotherapy*; SABR, *stereotactic ablative radiotherapy*) jako możliwej opcji terapeutycznej.

Chirurgia jako metoda leczenia chorych z ograniczonymi zmianami przerzutowymi

Jeden z pierwszych opisów zastosowania chirurgii w leczeniu ograniczonych zmian przerzutowych został opublikowany przez Barneya i Churchilla [4] w 1939 roku. Przedstawiono przypadek chorego na gruczolakoraka nerki, u którego stwierdzono przerzut do płuca. Po wykonaniu nefrektomii i lobektomii chory

przeżył 23 lata bez nawrotu nowotworu. W ostatnich dziesięcioleciach stosowanie chirurgii w leczeniu chorych z tak zwanym „minimalnym” rozsiewem do narządów stało się prawie rutynowym postępowaniem. Możliwość miejscowej kontroli przerzutu oraz potencjalne wydłużenie całkowitego przeżycia kompensowały ryzyko powikłań i śmiertelności związanej z zabiegiem chirurgicznym. Opublikowano liczne analizy retrospektywne i opisy przypadków, w których wykazywano korzyść z resekcji ograniczonych zmian przerzutowych w zakresie różnych narządów, w tym mózgu, płuc, wątroby i nadnerczy. Sugerowano nawet, że u niektórych chorych takie postępowanie może prowadzić do uzyskania trwałego wyleczenia. Niemniej, w 1980 roku ukazała się publikacja Aberga i wsp. „Skuteczność metastazektomii: fakty czy mity?” [5]. Autorzy zakwestionowali wartość resekcji przerzutów, opierając się na braku dowodów o wysokim stopniu wiarygodności przemawiających za rzeczywistym wpływem resekcji przerzutów na poprawę całkowitego przeżycia. Sugerowano, że opisywane korzyści z chirurgicznego leczenia chorych z przerzutami mogą raczej wynikać z wybiórczej selekcji danych przypadków, niż stanowić rzeczywistą wartość metody. Autorzy kategorycznie sugerowali konieczność przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych w celu udowodnienia sugerowanych korzyści wynikających z resekcji przerzutów nowotworowych.

Pomimo braku randomizowanych badań III fazy podjęto próby uzyskania danych bardziej wiarygodnych od analiz z pojedynczych ośrodków. Opracowywano dane ze zbiorowych rejestrów, z intencją określenia podgrup chorych z ograniczonymi przerzutami odległymi, w których możliwe byłoby uzyskanie trwałego wyleczenia. Dla przykładu, Fong i wsp. [6] w grupie 1001 chorych poddanych resekcji przerzutów raka jelita grubego do wątroby wykazali 22-procentowy odsetek przeżycia 10-letniego. Tomlinson i wsp. [7] przeprowadzili retrospektywną analizę wyników w grupie 612 kolejnych chorych poddanych resekcji przerzutów raka jelita grubego do wątroby. Wykazano, że wiarygodnym kryterium wyleczalności jest przeżycie 10-letnie. W grupie chorych żyjących dłużej niż 5 lat około 30% zmarło z powodu progresji nowotworu.

Wyniki resekcji przerzutów do płuc wydawały się podobne do uzyskanych po usunięciu przerzutów raka jelita grubego do wątroby. W Międzynarodowym Rejestrze Chorych z Przerzutami do Płuc, obejmującym dane 5206 przypadków z różnymi lokalizacjami ogniska pierwotnych nowotworów litych, po przeprowadzeniu radykalnej resekcji zmian przerzutowych odnotowano odsetki przeżycia 10- i 15-letniego wynoszące odpowiednio 26% i 22% [8].

Niestety, wiarygodność retrospektywnych analiz opartych nawet na dużych grupach chorych była wątpliwa ze względu na niemożność wyeliminowania wpływu

preselekcji przypadków. Z tego względu za największy postęp w dążeniu do poznania rzeczywistego znaczenia resekcji ograniczonych zmian przerzutowych należy uznać rozpoczęcie z początkiem 2010 roku prospektywnego, randomizowanego badania *Pulmonary Metastectomy in Colorectal Cancer* (PulMiCC). Jego celem jest wykazanie, czy resekcja przerzutów raka jelita grubego do płuc wpływa na wydłużenie przeżycia, oraz systematyczne gromadzenie danych o korzyściach i działaniach niepożądanych leczenia chirurgicznego oraz jakości życia chorych [9]. Kryteria włączenia do badania były następujące:

- chorzy o niskim ryzyku operacyjnym;
- wyleczenie w zakresie ogniska pierwotnego;
- brak przerzutów w innych lokalizacjach lub, jeśli występują, opcja leczenia chirurgicznego lub inną metodą;
- resekcyjność przerzutów do płuc.

Rozwój stereotaktycznej radioterapii pozaczaszkowej i jej znaczenie w leczeniu ograniczonych zmian przerzutowych

Już pół wieku temu pojawiła się koncepcja niechirurgicznego leczenia ograniczonych zmian przerzutowych. W latach 50. XX wieku znany neurochirurg, Lars Leksell ze Szpitala Karolinska w Szwecji, jako pierwszy zastosował bardzo wysokie dawki radioterapii (potencjalnie ablacyjnej) podawane jednorazowo, niezwykle precyzyjnie i bezpiecznie na obszar zlokalizowanych zmian w zakresie mózgu [10]. Celem było opracowanie nieinwazyjnej techniki, którą można by bezpiecznie stosować w leczeniu zmian śródmózgowych, niedostępnych lub też niekwalifikujących się do resekcji chirurgicznej. Ta metoda radioterapii ostatecznie została nazwana stereotaktyczną radiochirurgią (SRS, *stereotactic radiosurgery*). Nazwa odzwierciedla chirurgiczne pochodzenie techniki i konieczność wykonania trójwymiarowego planu radioterapii. Leksell zastosował układ wielu bardzo wąskich wiązek promieniowania (emitowanego przez radioaktywne źródła kobaltu), które były emitowane z różnych kierunków i precyzyjnie nakierowane na zmianę w mózgu przy unieruchomieniu głowy chorego stereotaktyczną ramą. Dzięki temu można było uzyskać bardzo precyzyjną ochronę otaczających zdrowych tkanek mózgu, co zapewniało bezpieczeństwo i wysoką dokładność metody. Została ona wdrożona do powszechnego stosowania w leczeniu zmian łagodnych i nowotworowych o ograniczonym zasięgu. Stała się standardową składową techniką leczenia neurochirurgicznego.

Po tym, jak Leksell wykazał wysoką, niezależną od typu histologicznego skuteczność radioterapii stereotaktycznej w leczeniu zmian przerzutowych guzów

litych do mózgu, inni badacze postawili hipotezę, że pozaczaszkowe zmiany nowotworowe pojedyncze lub o ograniczonym zasięgu mogłyby również być wyleczalne za pomocą podobnych technologii, jeśli tylko udałoby się stworzyć odpowiednie warunki techniczne. W 1994 roku Lax i wsp., również ze Szpitala Karolinska, przedstawili pierwsze doświadczenia dotyczące zastosowania radiochirurgii pozaczaszkowej [11]. Opisali wykorzystanie wysokich dawek radioterapii w obszarze jamy brzusznej przy użyciu klasycznych planów, ale ze stereotaktycznymi współrzędnymi, u chorego z przerzutami raka jelita grubego do wątroby. W 1996 roku Blomgren i wsp. [12] opublikowali wyniki Szpitala Karolinska dotyczące zastosowania wysokich dawek radioterapii stereotaktycznej w leczeniu 42 zmian nowotworowych u 31 chorych. Technika zastosowana w odniesieniu do przerzutów w różnych lokalizacjach, w tym do płuc, nerek, wątroby, nadnerczy i węzłów przestrzeni zaotrzewnowej oraz kręgosłupa. Wysokość podanej dawki wahała się w granicach 7,7–30 Gy na frakcję (średnio 14,2 Gy). Podawano od jednej do czterech frakcji napromieniania. Leczenie okazało się bezpieczne, a odsetek uzyskanych kontroli miejscowych wyniósł 80%. W tym samym czasie w Japonii Uematsu i wsp. [13] jako pierwsi zastosowali radioterapię stereotaktyczną w leczeniu zmian nowotworowych w płucach. W pierwszym doniesieniu przedstawili wyniki leczenia 66 zmian nowotworowych w płucach u 45 chorych (u 43 zmiany miały charakter przerzutowy) przy użyciu radioterapii stereotaktycznej w dawkach całkowitych rzędu 30–75 Gy podawanych w 5–15 frakcjach w okresie 1–3 tygodni. Miejscową progresję obserwowano jedynie w 2 z 66 guzów (3%).

W miarę rozwoju technik pozaczaszkowej stereotaktycznej radioterapii pojawiały się różnice w stosunku do wewnątrzczaszkowej SRS. Podczas napromieniania struktur pozaczaszkowych wysoka dawka radioterapii była podawana w kilku frakcjach, podczas gdy w wewnątrzczaszkowej SRS w pojedynczej frakcji. Również nazewnictwo stało się odmienne i dla leczenia w lokalizacjach pozaczaszkowych używa się określenia stereotaktyczna radioterapia pozaczaszkowa (SBRT, *stereotactic body radiotherapy*) lub też stereotaktyczna terapia ablacyjna (SABR, *stereotactic ablative therapy*) [14]. Ponadto SRS głównie stosuje się w leczeniu chorych z przerzutami do mózgu, zaś w przypadku SBRT w ciągu ostatnich 15 lat analizowano możliwości wykorzystania tej techniki do leczenia niedrobnokomórkowych raków płuca we wczesnych stopniach miejscowego zaawansowania niekwalifikujących się z różnych przyczyn do resekcji chirurgicznej. Niemniej, jak wynika z pierwszych doniesień na temat SBRT, podstawą oceny bezpieczeństwa, przydatności i skuteczności tej nowej techniki terapeutycznej było włączenie do analiz chorych z ograniczoną liczbą zmian przerzutowych w płucach.

Najważniejsze dane techniczne dotyczące SBRT

W wielu aspektach SBRT jest podobna do wewnątrzczaszkowej SRS [14]. Podstawowe zasady są następujące:

- podanie bardzo wysokiej dawki napromieniania w każdej frakcji;
- dawka napromieniania musi być jednorodnie skoncentrowana na ograniczonej objętości z maksymalną ochroną sąsiadujących tkanek zdrowych;
- zaplanowana całkowita dawka napromieniania podawana jest w formie kilku dawek frakcyjnych w krótkim czasie (skrócone frakcjonowanie);
- objętość guza stanowi czynnik ograniczający możliwości metody, SBRT może być stosowana jedynie w zmianach o niewielkich rozmiarach (poniżej 5 cm), bez cech mikrorozszewu do okolicznych tkanek;
- SBRT może zostać zastosowana jedynie w zakresie narządów, w których właściwości tkanek je tworzących pozwalają na ogniskowe uszkodzenie części narządu bez negatywnego efektu czynnościowego.

Techniki SRS i SBRT różnią się kilkoma istotnymi cechami [14]. Zwykle w SRS wykorzystywana jest pojedyncza dawka, podczas gdy SBRT składa się z kilku frakcji napromieniania. Mimo że w obu technikach konieczne jest dokładne określenie objętości napromienianej, to w SBRT podawanej na obszary w zakresie tkanek miękkich, gdzie granice guza mogą być trudne do wytyczenia, często konieczne jest szersze zastosowanie badań obrazujących, w tym tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego oraz pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*), co jest niezbędne dla precyzyjnego określenia objętości i zaplanowania leczenia. Dodatkowo, niezbędne jest uwzględnienie ruchomości guza w trakcie napromieniania, ponieważ zmiany zlokalizowane w narządach pozaczaszkowych ulegają przesunięciom wynikającym z czynności oddechowej i czynności innych narządów. Wypracowano szereg rozwiązań eliminujących problem ruchomości guza w trakcie napromieniania, mianowicie: (1) wszczepianie znaczników radiograficznych w okolicę guza w celu ułatwienia jego lokalizacji, (2) monitorowanie ruchomości guza przy pomocy technik komputerowych, (3) podawanie dawki w danym czasie tak dobranym do fazy oddechowej, aby lokalizacja guza była określona, (4) fizyczne ograniczenie nasilenia fazy oddechowej w celu ograniczenia mobilności guza, (5) wstrzymanie oddechu w fazie maksymalnego wdechu w celu hamowania ruchomości guza [14].

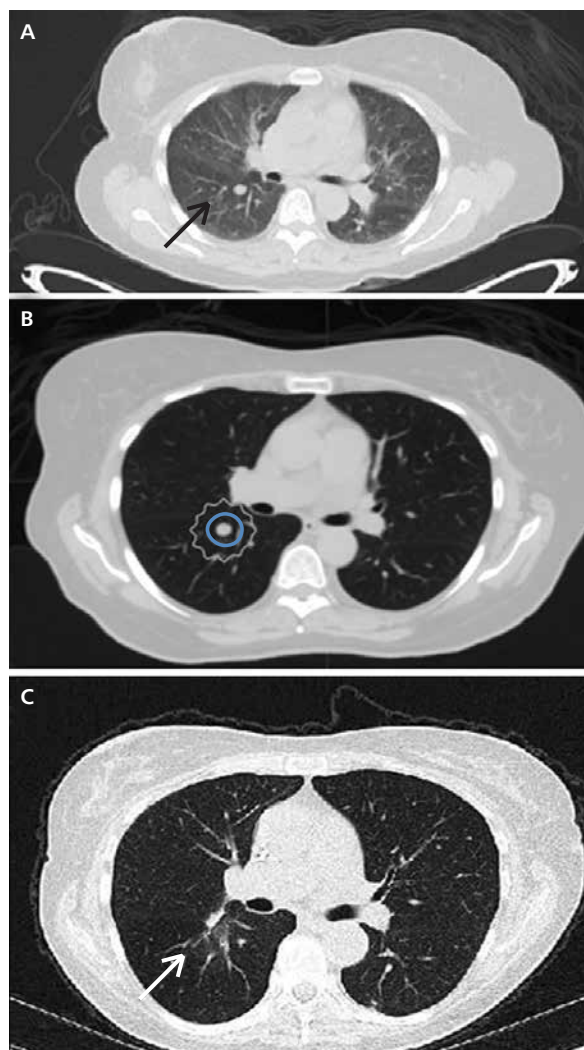
Dawkowanie również różnicuje omawiane formy radioterapii stereotaktycznej. Według zaleceń wynikających z badania RTOG 9005 [15] pojedyncza dawka SRS jest ustalana w zależności od wielkości guza. Przegląd protokołów SBRT stosowanych w leczeniu ograniczonych zmian przerzutowych wskazuje na szeroki zakres metod

ustalania dawki, które nie są zależne od wielkości guza. Różnice dotyczą całkowitej dawki napromieniania i schematów frakcjonowania, na przykład od 18 Gy w jednej frakcji do 50 Gy w dziesięciu dawkach frakcyjnych [16].

Skuteczność SBRT w leczeniu ograniczonych zmian przerzutowych

Na rycinie 1 przedstawiono efekt zastosowania SBRT w leczeniu ograniczonych zmian przerzutowych. Jest to przypadek 65-letniej kobiety, u której w 2008 roku rozpoznano mięsaka gładkokomórkowego macicy. Pierwotnie wykonano zabieg operacyjny, stwierdzając również przerzuty do węzłów chłonnych. Nie zastosowano żadnego leczenia uzupełniającego. W 2010 roku u chorej rozpoznano przerzut do dolnego płata lewego płuca, który potwierdzono histopatologicznie. Chora zdecydowała się na leczenie techniką SBRT, dzięki któremu uzyskano miejscową kontrolę. W 2011 roku wykryto nową zmianę przerzutową w górnym płacie prawego płuca. Wykonano diagnostykę z użyciem PET z FDG, nie stwierdzając innych ognisk przerzutowych i potwierdzając nowotworowy charakter nowej zmiany. W badaniu PET stwierdzono utrzymywanie się całkowitej remisji metabolicznej w zakresie uprzednio napromienionego przerzutu w płucu lewym. Mając na uwadze nowotworowy charakter nowo rozpoznanej zmiany w płucu prawym oraz jej rozmiar i lokalizację, odstąpiono od biopsji. Chora ponownie wybrała leczenie metodą SBRT. Plan i efekt SBRT zmiany w prawym płucu przedstawiono na rycinie 1. Po trzech latach od leczenia chora żyje z cechami przerzutów do nadnerczy, wątroby i płuc, które rozpoznano w 2013 roku. Utrzymuje się całkowita odpowiedź terapeutyczna w poddanych SBRT lokalizacjach.

Ze względu na potencjalne uszkodzenia zdrowych tkanek wskutek podania wysokich dawek napromieniania w trakcie SBRT, leczenie można stosować tylko w odniesieniu do przerzutów do węzłów chłonnych, narządów mięsaszowych i kości. Z tego względu większość doniesień na temat przydatności SBRT dotyczy leczenia ograniczonej liczby przerzutów przede wszystkim do płuc lub wątroby, ale również do nadnerczy, kości (głównie kręgow), nerek oraz węzłów chłonnych jamy brzusznej i miednicy [12, 13, 17–49]. Zmiany w takich narządach jak przełyk, żołądek, jelito czy pęcherz moczowy nie są zazwyczaj rozpatrywane pod kątem SBRT. W przedstawionym przypadku kolejnym narządem zajęтым przez zmiany przerzutowe było jelito grube i zastosowano leczenie operacyjne. Metoda SBRT zdaje się potencjalnie skuteczna w nowotworach, których cechy biologiczne wiążą się z możliwością występowania ograniczonych zmian przerzutowych, wobec których można stosować



Rycina 1. Pacjentka, 65-letnia kobieta z przerzutami mięsaka macicy do płuca; A. osiowy obraz tomograficzny zmiany przerzutu w płucu prawym (strzałka) przed leczeniem, wykonany 4 kwietnia 2011 roku; B. osiowy obraz tomograficzny planu SBRT, podanie dawki 50 Gy w pięciu frakcjach na guz w płucu prawym (niebieska linia dawki 50 Gy, biała linia dawki 20 Gy) leczenie zakończono 22 kwietnia 2011 roku; C. osiowy obraz tomograficzny pokazujący uzyskanie całkowitej odpowiedzi po napromienianiu guza płuca prawego (strzałka), wykonany 10 marca 2014 roku

również leczenie operacyjne. Zalicza się do nich przerzuty raka jelita grubego, czerniaka, raków narządów głowy i szyi oraz raka piersi [12, 13, 17–49]. Choć niedrobnokomórkowy rak płuca jest uważany za nowotwór wiążący się z uogólnionymi przerzutami, to pierwsze analizy skuteczności SBRT w leczeniu chorych z ograniczonymi zmianami przerzutowymi dotyczyły właśnie jego. Określono w nich profil bezpieczeństwa metody, wskazania i wstępnie skuteczność SBRT [15]. Definicja ograniczonych zmian przerzutowych, przy

których każda metoda leczenia miejscowego, w tym SBRT, jest wskazana, pozostaje kontrowersyjna. Tym niemniej większość autorów uznaje za ograniczone zmiany przerzutowe sytuację kliniczną, w której liczba przerzutów nie przekracza 5 [25].

Interpretowanie skuteczności SBRT na podstawie opublikowanych danych jest trudne, między innymi ze względu na retrospektywny charakter analiz, małą liczebność materiału klinicznego, niejednorodne podejście do wpływu cech chorego i nowotworu na wyniki, różnorodność schematów SBRT, specyfikę technik zależnie od ośrodka leczącego, metodologii analizowania punktów końcowych badania (kliniczna, obrazowa lub histologiczna ocena odpowiedzi) oraz różny tryb monitorowania chorych. Niezależnie od wymienionych ograniczeń, przeprowadzony przegląd piśmiennictwa dotyczącego zastosowania SBRT w leczeniu ograniczonych zmian przerzutowych [12, 13, 17–49] wskazuje na wysoki odsetek miejscowych kontroli przy minimalnej toksyczności. Prawdopodobnie SBRT opóźnia dalszą progresję choroby i może wpływać na całkowite przeżycie. Odsetek miejscowych kontroli uzyskiwanych po SBRT wynosi 60–95%. Zarówno wielkość guza, jak i wysokość dawki SBRT mogą wpływać na prawdopodobieństwo miejscowej kontroli. Odsetek ciężkich (III stopień nasilenia) powikłań jest niski i zazwyczaj kształtuje się poniżej 10%. Czas do miejscowej (w obszarze napromienianym) progresji waha się od 15 do 24 miesięcy. Brak progresji nowotworu w ciągu 3 lat po SBRT dotyczy około 20–30% leczonych chorych. Na wyniki leczenia może wpływać charakterystyka chorego oraz nowotworu. Wyższą skuteczność SBRT obserwuje się u chorych na raka piersi w porównaniu z innymi nowotworami [49]. Wersäll i wsp. [45] oraz Salama i wsp. [40] sugerują, że całkowite przeżycie leczonych chorych zależy od liczby zmian przerzutowych. Lokalizacja przerzutów może mieć wpływ na przeżycie wolne od progresji, przy czym należy uwzględnić tendencje niektórych typów nowotworów do specyficznego przerzutowania do określonych narządów.

Aby lepiej ocenić rzeczywistą wartość SBRT w leczeniu ograniczonych zmian przerzutowych, konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań klinicznych. Szczególnie ważne będą wyniki obecnie prowadzonego randomizowanego badania II fazy „Stereotaktyczna, ablastyczna radioterapia w kompleksowym leczeniu chorych z ograniczonymi zmianami przerzutowymi” (SABR-COMET, *Stereotactic, Ablative Radiotherapy for Comprehensive Treatment of Oligometastatic Tumors*) [50]. To wieloośrodkowe badanie zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu SBRT na całkowite przeżycie i jakość życia chorych z nie więcej niż 5 zmianami przerzutowymi, w porównaniu z grupą otrzymującą standardową, paliatywną radioterapię.

Podsumowanie

Ograniczone zmiany przerzutowe stanowią pośredni etap pomiędzy wyleczalnym wczesnym stadium a nieuleczalną fazą uogólnionego rozsiewu nowotworu. W przeszłości metodą z wyboru u chorych z ograniczonymi zmianami przerzutowymi była resekcja chirurgiczna stosowana z intencją uzyskania kontroli miejscowej i wywarcia korzystnego wpływu na przeżycie całkowite. Technika SBRT jest innowacyjną metodą ukierunkowanej radioterapii, umożliwiającej bezpieczną eradykację przerzutu. Może być rozważana jako alternatywa resekcji chirurgicznej w leczeniu chorych z ograniczonymi zmianami przerzutowymi, pozwalając na uzyskanie porównywalnej skuteczności przy znacznie niższej toksyczności. Konieczne jest przeprowadzanie randomizowanych badań klinicznych w celu ustalenia rzeczywistego znaczenia SBRT, w szczególności w aspekcie całkowitego przeżycia i jakości życia chorych.

Zgodność z Zasadami Etyki Lekarskiej.

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

Prawa człowieka i zwierząt oraz świadoma zgoda

— artykuł nie zawiera żadnych badań z udziałem ludzi lub zwierząt, prowadzonych przez autora.

Piśmiennictwo

- Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 8–10.
- Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. i wsp. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 494–500.
- Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W. i wsp. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1665–1672.
- Barney D.J., Churchill E.J. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung cured by nephrectomy and lobectomy. *J. Urol.* 1939; 42: 269–276.
- Aberg T., Malmberg K.A., Nilsson B. i wsp. The effect of metastasectomy: fact or fiction? *Ann. Thorac. Surg.* 1980; 30: 378–384.
- Fong Y., Fortner J., Sun R.L. i wsp. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.* 1999; 230: 309–318.
- Tomlinson J.S., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P. i wsp. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4575–4580.
- The International Registry of Lung Metastases Writing Committee. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113: 37–49.
- Treasure T., Fallowfield L., Lees B. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMICC trial. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: S203–S206.
- Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1983; 46: 797–803.
- Lax I., Blomgren H., Naslund I. i wsp. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol.* 1994; 33: 677–683.
- Blomgren H., Lax I., Naslund I., Svanstrom R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.* 1995; 34: 861–870.

13. Uematsu M., Shioda A., Tahara K. i wsp. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer* 1998; 82: 1062–1070.
14. Videtic G., Stephens K. The role of stereotactic body radiotherapy in the management of non-small cell lung cancer: an emerging standard for the medically inoperable patient? *Curr. Oncol. Rep.* 2010; 12: 235–241.
15. Shaw E., Scott C., Souhami L. i wsp. Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: initial report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 90-05. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 34: 647–654.
16. Corbin K.S., Hellman S., Weichselbaum R.R. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1384–1390.
17. Wulf J., Haedinger U., Oppitz U. i wsp. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60: 186–196.
18. Hoyer M., Roed H., Traberg Hansen A. i wsp. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol.* 2006; 45: 823–830.
19. Hof H., Hoess A., Oetzel D. i wsp. Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlenther. Onkol.* 2007; 183: 673–678.
20. Katz A.W., Carey-Sampson M., Muhs A.G. i wsp. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67: 793–798.
21. Rusthoven K.E., Kavanagh B.D., Burri S.H. i wsp. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1579–1584.
22. Rusthoven K.E., Kavanagh B.D., Cardenes H. i wsp. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1572–1578.
23. Okunieff P., Petersen A.L., Philip A. i wsp. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol.* 2006; 45: 808–817.
24. Lee M.T., Kim J.J., Dinniwell R. i wsp. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1585–1591.
25. Milano M.T., Katz A.W., Zhang H. i wsp. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 83: 878–886.
26. Salama J.K., Hasselle M.D., Chmura S.J. i wsp. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 2012; 118: 2962–2970.
27. Bae S.H., Kim M.S., Cho C.K. i wsp. High dose stereotactic body radiotherapy using three fractions for colorectal oligometastases. *J. Surg. Oncol.* 2012; 106: 138–143.
28. Bignardi M., Navarria P., Mancosu P. i wsp. Clinical outcome of hypofractionated stereotactic radiotherapy for abdominal lymph node metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81: 831–838.
29. Casamassima F., Masi L., Menichelli C. i wsp. Efficacy of eradication radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011; 97: 49–55.
30. Choi C.W., Cho C.K., Yoo S.Y. i wsp. Image-guided stereotactic body radiation therapy in patients with isolated para-aortic lymph node metastases from uterine cervical and corpus cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74: 147–153.
31. Kim M.S., Yoo S.Y., Cho C.K. i wsp. Stereotactic body radiotherapy for isolated para-aortic lymph node recurrence after curative resection in gastric cancer. *J. Korean Med. Sci.* 2009; 24: 488–492.
32. Kim M.S., Choi C., Yoo S. i wsp. Stereotactic body radiation therapy inpatients with pelvic recurrence from rectal carcinoma. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2008; 38: 695–700.
33. Casamassima F., Livi L., Masciullo S. i wsp. Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: University of Florence experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82: 919–923.
34. Chawla S., Chen Y., Katz A.W. i wsp. Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75: 71–75.
35. Holy R., Piroth M., Pinkawa M. i wsp. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of adrenal gland metastases from non-small cell lung cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2011; 187: 245–251.
36. Scorsetti M., Alongi F., Filippi A.R. i wsp. Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients. *Acta Oncol.* 2012; 51: 618–623.
37. Torok J., Wegner R.E., Burton S.A. i wsp. Stereotactic body radiation therapy for adrenal metastases: a retrospective review of a noninvasive therapeutic strategy. *Future Oncol.* 2010; 7: 145–151.
38. Milano M.T., Katz A.W., Muhs A.G. i wsp. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 2008; 112: 650–658.
39. Milano M.T., Katz A.W., Schell M.C. i wsp. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72: 1516–1522.
40. Salama J.K., Hasselle M.D., Chmura S.J. i wsp. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 2011; 118: 2962–2970.
41. Kang J.K., Kim M.S., Kim J.H. i wsp. Oligometastases confined one organ from colorectal cancer treated by SBRT. *Clin. Exp. Metastasis* 2010; 27: 273–278.
42. Inoue T., Katoh N., Aoyama H. i wsp. Clinical outcomes of stereotactic brain and/or body radiotherapy for patients with oligometastatic lesions. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2010; 40: 788–794.
43. Stinauer M.A., Kavanagh B.D., Scheffer T.E. i wsp. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat. Oncol.* 2011; 6: 34.
44. Jereczek-Fossa B.A., Beltramo G., Fariselli L. i wsp. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82: 889–897.
45. Wersäll P.J., Blomgren H., Lax I. i wsp. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother. Oncol.* 2005; 77: 88–95.
46. Svedman C., Sandström P., Pisa P. i wsp. A prospective phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2006; 45: 870–875.
47. Nuytens J.J., Prevost J.B., Van der Voort van Zijp N.C. i wsp. Curative stereotactic robotic radiotherapy treatment for extracranial, extrapulmonary, extrahepatic, and extraspinal tumors: technique, early results, and toxicity. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6: 605–610.
48. Greco C., Zelefsky M.J., Lovelock M. i wsp. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 79: 1151–1157.
49. Milano M., Katz A.W., Zhang H. i wsp. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: Long-term follow-up of prospective. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83: e878–e886.
50. Palma D.A., Haasbeek C.J.A., Rodrigues G.B. i wsp. Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): Study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2012; 12: 305–312.