

RIMER PREGLEDA LITERATURE STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA TREBUŠNE SLINAVKE SKOZI OČI RADIOLOŠKEGA INŽENIRJA

Irena Oblak¹, Nena Galunič², Valerija Žager Marcius^{1,3}

¹ *Oddelek za teleradioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija*

² *Oddelek za onkologijo, Enota za radioterapijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija*

³ *Oddelek za radiološko tehnologijo, Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000, Ljubljana, Slovenija*

Elektronski naslov: vzager@onko-i.si

Izvleček

Rak trebušne slinavke ali kot mu tudi rečemo »tihan rak«, je bolezen, ki jo praviloma odkrijemo pozno, v bolj napredovali obliki, ko je bolezen običajno že neozdravljiva. Kakovost življenja teh bolnikov je lahko zelo okrnjena. Za raziskovanje pomena uvedbe stereotaktičnega obsevanja pri raku trebušne slinavke smo se odločili, ker smo želeli s pomočjo pregleda literature raziskati dobrobit in smiselnost tovrstnega zdravljenja pri omenjenem raku.

Uporabili smo deskriptivno metodo in sistematični pregled literature, kjer smo si določili namen, izbrali vire znanstvene literature, opredelili ključne iskalne besede, ter izvedli iskanje. Skupno smo identificirali 16536 virov, s presejanjem smo pridobili 134 virov za natančnejšo analizo. Glede na ustreznost celotnega besedila smo v rezultate vključili 22 najustrežnejših virov. Iskanje je potekalo od 10. 1. 2022 do 29. 9. 2022. Za deskriptivni del smo glede na zanesljivost in uporabnost podatkov uporabili skupno 78 virov.

Pri mejno operabilnih bolnikih lahko stereotaktična radioterapija pripomore k zmanjšanju tumorja in zajetega žilja in omogoči popolno kirurško odstranitev bolezni. Pri lokalno napredovalih tumorjih, ki so neresektibilni, pa omogoči visoko stopnjo lokalne kontrole, ki je po uspešnosti primerljiva kirurški resekciji. V večini študij v pregledu literature je delež enoletne lokalne kontrole raka trebušne slinavke med 78 % in vse do 94 %, ob zadovoljivo nizki stopnji toksičnosti.

Glede na to, da je lokalna kontrola po stereotaktični radioterapiji odlična, je v bodoče pričakovana tudi kombinacija tovrstnega pristopa obsevanja z ostalimi metodami zdravljenja, predvsem sistemskim zdravljenjem z novimi citostatiki, tarčnimi zdravili in morebitno imunoterapijo.

Ključne besede: rak trebušne slinavke, radioterapija, stereotaktična radioterapija

Uvod

Rak trebušne slinavke ali kot mu tudi rečemo »tihan rak«, je bolezen, ki jo praviloma odkrijemo pozno, v bolj napredovali obliki in ima velik metastatski potencial raka (1). Bolezenski znaki so praviloma neznačilni, zato bolniki na njih običajno niso pozorni. Pojavijo se šele v bolj napredovali fazi, ko je bolezen običajno že napredovala in je neozdravljiva (2). Kakovost življenja teh bolnikov je lahko zelo okrnjena, saj jih pogosto spremlja izguba telesne teže, anoreksija, hujše bolečine in številne druge težave (3). Odločitev o načinu zdravljenja posameznega bolnika sprejme multidisciplinarni konzilij.

V kolikor je bolezen resektabilna, je bolnik operiran, v nasprotnem primeru pa paliativno zdravljen s specifično onkološkim zdravljenjem (operacija, obsevanje, sistemska terapija) ali pa le z analgetiki ali drugimi metodami, ki mu lajšajo težave, ki mu jih povzroča tumor ali oddaljeni zasevki (4,5).

Stereotaktično radioterapijo, ang. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT), najpogosteje uporabimo kot radikalno metodo zdravljenja pri bolnikih z neresektabilno boleznijo ali v primeru, ko gre za neoperabilnega bolnika, kjer operacijo onemogočajo sočasne bolezni ali bolnik operacijo odkloni. Kot predoperativno (neoadjuvantno) zdravljenje jo običajno uporabljamo v kombinaciji s kemoterapevtskim zdravljenjem (KT) (1,6). SBRT uporabljamo tudi kot reiradiacijo, ponovno obsevanje po konvencionalni radioterapiji (6). Sveže diagnostične preiskave (opravljene znotraj šestih tednov pred načrtovanim začetkom obsevanja) pregledata dva specialista radioterapevta onkologa in ocenita tehnično izvedljivost varne SBRT. Vsaj en teden pred pripravo na obsevanje se lahko ultrazvočno ali endoskopsko vstavijo radiopačni markerji v tumor ali njegovo neposredno okolico, za namen sledenja (slikovna verifikacija) tarčnega volumna pred in/ali med izvedbo obsevanja z računalniško tomografijo s stožčastim snopom, ang. Cone Beam Computed Tomography (CBCT). Bolniku pred obsevanjem uvedejo inhibitor protonske črpalke, ki služi kot zaščita za morebitne kasne gastrointestinalne zaplete, ter mu svetujejo, da ne uživa hrane 3 ure pred izvedbo SBRT (7,8). Na računalniško tomografskem, ang. Computed Tomography (CT) simulatorju bolnika pripravimo na obsevanje z vakuumsko blazino, ter opravimo CT slikanje po protokolu za SBRT v dveh serijah: z abdominalno kompresijo in intravenozno (i.v.) aplikacijo kontrastnega sredstva (KS) v arterijski in venski fazi ter štiri dimenzionalno računalniško tomografijo (4D CT) (7,8) in uporabo sistema sledenja dihanja, ki se imenuje angl. Respiratory Gating System for Scanners - RGSC, (Varian) (9). Pred kompresijskim pasom se je na linearnih pospeševalnikih (Varian) za kompresijo uporabljal nastavek za kompresijo. Nastavek za kompresijo se še vedno uporablja na linearnih pospeševalnikih (Elekta). Pri pripravi bolnika na obsevanje raka trebušne slinavke vedno opravimo še pripravo na MR simulatorju za potrebe načrtovanja obsevanja (7,8). Za raziskovanje pomena uvedbe stereotaktičnega obsevanja pri raku trebušne slinavke smo se odločili, ker smo želeli s pomočjo pregleda literature raziskati dobrobit in smiselnost tovrstnega zdravljenja pri omenjenem raku.

Metode dela

Uporabili smo deskriptivno metodo in sistematični pregled literature. Pred izvedbo sistematičnega pregleda literature smo si določili namen pregleda, izbrali vire znanstvene literature, dostopne preko oddaljenega dostopa tujih strokovnih bibliografskih baz (Science Direct, SpringerLink, PubMed, ResearchGate), opredelili ključne iskalne besede, ter izvedli iskanje. V sklopu identifikacije smo v bazah Sciencedirect, SpringerLink in PubMed skupno našli 16536 virov. Izključili smo vire glede na izključitvene kriterije in ustreznost naslova in/ali izvlečka ter pridobili 134 virov za natančnejšo analizo. Glede na ustreznost celotnega besedila smo v rezultate vključili 22 najustrežnejših virov. Iskanje je potekalo od 10. 1. 2022 do 29. 9. 2022. Glede na zanesljivost in uporabnost podatkov smo za deskriptivni del uporabili skupno 78 virov, ki smo jih smo črpali iz znanstvene literature, ki je bila dostopna v knjižnici Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, ter preko oddaljenega dostopa iz tujih strokovnih bibliografskih baz (Science Direct,

SpringerLink, PubMed, DiKUL, ResearchGate) ter na strokovnih straneh svetovnega spleta. Uporabili smo tudi interne vire Onkološkega inštituta Ljubljana.

Rezultati

Predstavili smo analizo znanstvene literature na temo stereotaktičnega obsevanja raka trebušne slinavke glede na zastavljen namen in cilje (Tabela 1).

Tabela 1: Analiza rezultatov pregleda znanstvene literature glede uporabe in pomena SBRT pri raku trebušne slinavke

Dokument	N	Najpogostejša skupna doza	Št. frakcij	LK v 1 letu (%)	Akutna toksičnost					Razred AT	Delež AT (%)	Mediana preživetja (v mesecih)
					EORTC/RTOG				CT-CAE			
					1	2	3	4	5			
Koong et al., 2004	15	15–25 Gy	1	80	Da	Da	Ne	Ne	-	1–2	33	11 (od diagnoze)
Hoyer et al., 2005	22	45 Gy	3	57	Da	Da	Da	Da	-	≥ 2	79	5,7 (od diagnoze)
										4	4,5	
Koong et al., 2005	19 (16)	25 Gy (boost)	1	94	Da	Da	Da	Ne	-	1–2	69	8,3 (od diagnoze)
										3	12,5	
Chang et al., 2008	77	25 Gy	1	84	/	Da	Da	Ne	-	≥ 2	5	11,4 (od diagnoze)
Murphy et al., 2010	73	25 Gy	1	/	/	Da	Da	Da	-	2	8	/
										3	5	
										4	3	
Mahadevan et al., 2010	36	24–36 Gy	3	78 (v 2 letih)	Da	Da	Da	Ne	-	1–2	33	14,3 (od SBRT)
										3	8	
Polistina et al., 2010	23	30 Gy	3	82,6	Da	Ne	Ne	Ne	-	1	21,7	10,6
Didolkar et al., 2010	85	15–30 Gy	3	91,7	/	/	Da	Da	-	≥ 3	22,3	18,6 (od diagnoze) 8,65 (od SBRT)
Mahadevan et al., 2011	47 (39)	24–36 Gy	3	85 (v 21 mes.)	Da	Da	Ne	Ne	-	1–2	41	20 (od diagnoze)
Schellenberg et al., 2011	20	25 Gy	1	94	/	Da	Ne	Ne	-	2	15	11,8 (od diagnoze)
Goyal et al., 2012	19	22–30 Gy	1–3	65	Da	Da	Da	Ne	Ne	CTCAE v3.0		14,4 (od SBRT)
										1–2	11	
										3	16	
Kim et al., 2012	26	24–36 Gy	1–3	41,2	Da	Da	Ne	Ne	-	/	/	7,6 (od SBRT)
Chuong et al., 2013	73	35(–50) Gy (na vpleteno žilje) 25(–30) Gy (na tumor)	5	81	Da	Da	Ne	Ne	Ne	CTCAE v 4.0		16,4 (mejno resektabilen)
										/	/	15 (lokalno napredoval)

Gurka et al., 2013	11	25 Gy	5	40	Da	Da	Ne	Ne	Ne	CTCAE v3.0		12,2
										1	60	
Pollom et al., 2014	76	25 Gy	1	/	Da	Da	Da	Da	Ne	CTCAE v4.0		13,6 (od diagnoze)
										≥ 2	16,2	
										≥ 3	8,1	
	91	25–45 Gy	5	/	Da	Da	Da	Da	Ne		7,8	
										≥ 3	5,6	
Comito et al., 2017	31	45 Gy	6	90	Da	Da	Ne	Ne	Ne	CTCAE v4.0		18 (od SBRT) 44 (od diagnoze)
										1–2	57	
Koong et al., 2017	23	25 Gy (reiradiacija)	1 ali 5	/	/	Da	Da	Ne	Ne	2–3	26,1	27,5 (od diagnoze) 8,5 (od SBRT)
Jumeau et al., 2018	21	30–35 Gy	5–6	57	Da	Da	Ne	Ne	Ne	CTCAE v4.0		9 (od SBRT)
										1–2	24	
Toesca et al., 2020	149	20–45 Gy	3 ali 5 ali 6	86	/	Da	Da	Da	Da	CTCAE v4.0		16 (od SBRT)
										≥ 2	10-15	
										≥ 3	6-7	
										4	0,6	
										5	0,6	
Li et al., 2020	27	25–50 Gy	4–7	37	Da	Da	Da	Ne	Ne	CTCAE v4.0		11,3 (od SBRT)
										1-2	77,8	
										3	3,7	
Augustyn et al., 2021	12	25 Gy + boost 33–40 Gy	5	87	/	Da	Ne	Ne	Ne	CTCAE v5.0		13 (od SBRT)
										2	17	
Moningi et al., 2021	96	mediana 36–38 Gy	5	/	Da	/	/	/	Ne	CTCAE v4.0		25–30 (od diagnoze)

Legenda: N - število udeležencev; LK - lokalna kontrola tumorja; AT - akutna toksičnost; / - ta podatek ni podan v študiji; - ni podatkov; EORTC/RTOG - angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group; CTCAE - angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events

Razprava

Skupna doza se je pri študijah močno razlikovala, saj je znašala od najmanj 15 Gy in do največ 50 Gy. Razlikovalo se je tudi število frakcij, ki jih je bilo od najmanj ene do največ sedem. V večini študij v pregledu literature je delež enoletne lokalne kontrole med 78 % in vse do 94 %, zato lahko trdimo, da SBRT omogoča visoko enoletno kontrolo. V večjem deležu so zaznane le nižje stopnje toksičnosti, in sicer stopnje 1 ali 2. Višje stopnje toksičnosti se pojavijo le izjemoma in v zelo majhnem deležu. Uporaba eno frakcijske SBRT se je izkazala za precej bolj toksično metodo, medtem ko so pri primerih z več frakcijami zaznali sprejemljivejšo toksičnost. Študije potrjujejo, da sta SBRT in KT odlična kombinacija. SBRT izvedemo po KT pri bolnikih, ki so v dobrem stanju in nimajo oddaljene metastatske bolezni. Uporabljamo jo v primerih, ko je pred operacijo potrebno zmanjšanje velikosti tumorja, ter sočasno uničenje mikrozasevkov, z namenom, da se lahko z operacijo doseže popolna kirurška odstranitev. Pri lokalno napredovali bolezni pri bolnikih, ki so neresektabilni, lahko SBRT ohranja visoko stopnjo lokalne kontrole bolezni. V glavnem SBRT ne vpliva bistveno na izboljšanje preživetja bolnikov z rakom trebušne slinavke, najverjetneje zaradi visokega metastatskega potenciala bolezni, a manjše spremembe se nakazujejo.

Zaključek

Tekom pregleda literature je bilo moč zaznati tudi določene omejitve študij. Ena izmed teh je bila kratek čas spremljanja bolnikov, zaradi značilnega hitrega napredovanja bolezni. Zaradi kratke življenjske dobe bolnikov je zelo težko ocenjevati pozno toksičnost. Kot oteževalno okoliščino za primerjave študij zdravljenja raka s SBRT bi izpostavili raznolikost bolnikov, v smislu različnega poteka bolezni in predhodnega zdravljenja. Prav tako je težko ocenjevati vsakršno novonastalo spremembo, ki bi morebiti bila posledica toksičnosti obsevanja s tehniko SBRT, saj se pogosto prepletajo s napredovanjem bolezni. SBRT se raziskuje in množično uporablja z namenom zmanjšanja obremenitev bolnika, povečanja lokalne kontrole bolezni (ob sprejemljivi toksičnosti), povečanja možnosti resektabilnosti tumorjev, ter skrajšanja časa celotnega zdravljenja in s tem izogib zamude sistemske terapije.

Literatura

1. Oblak I, Potrč S. Raki zgornjih prebavil: Rak trebušne slinavke. V: Strojani P, Hočevar M, urednika. *Onkologija: Učbenik za študente medicine*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018: 588-591.
2. Ocvirk A. Rak trebušne slinavke: Kaj morate vedeti o bolezni? Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2008.
3. Partelli S, Sclafani F, Barbu ST, Beishon M, Bonomo P, Braz G, et al. European Cancer Organisation Essential Requirements for Quality Cancer Care (ERQCC): Pancreatic Cancer. *Cancer Treat Rev* 2021; 99: 102-208.
4. Kovač V. Uvod v onkologijo: Terapevtski algoritmi v onkologiji. V: Strojani P, Hočevar M, urednika. *Onkologija: Učbenik za študente medicine*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018: 32-35.
5. NCCN Guidelines for Patients Pancreatic Cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2021.
6. Wang K, Wang AZ, Tepper JE. Pancreatic Cancer. V: Kaidar-Person O, Chen R, urednika. *Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy*. Springer, Cham. Onkološki inštitut Ljubljana. Protokol za stereotaktično obsevanje tumorjev jeter. Onkološki inštitut Ljubljana; 2019.
7. Onkološki inštitut Ljubljana. Protokol za steteotaktično obsevanje tumorjev trebušne slinavke. Onkološki inštitut Ljubljana; 2019.
8. Schick P, Gottschlag H, Fielitz O, Budach W, Simiantonakis I. Performance evaluation and first clinical experience with the Varian RGSC module for breath detection of 15 lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 29 (3): 229-238.

