

Stereotaktická radioterapie v léčbě časného stadia nemalobuněčného karcinomu plic

Stereotactic body radiation therapy in the treatment of early-stage non-small cell lung cancer

Resová K.^{1,2}, Paračková T.^{1,2}, Cvek J.¹

¹ Onkologická klinika FN Ostrava

² LF Univerzity Palackého v Olomouci

Souhrn

Východiska: Stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy – SBRT) či stereotaktická ablativní radioterapie (stereotactic ablative radiotherapy – SABR) se stala standardem léčby u pacientů s časným stadiem nemalobuněčného karcinomu plic (early-stage non-small cell lung cancer – ES-NSCLC), kteří nejsou způsobilí k chirurgickému zákroku nebo operaci odmítají. SBRT je metoda zevní radioterapie, která přesně dodává vysokou dávku záření v jedné nebo několika léčebných frakcích. Režimy s biologicky ekvivalentní dávkou ≥ 100 Gy jsou spojeny s dobrou lokální kontrolou a celkovým přežitím, vyšším než u konvenčně frakcionované radioterapie. V indikaci SBRT stále existují sporné oblasti, kde jsou údaje omezené – indikace u starších a komorbidních pacientů, indikace léčby bez histologické verifikace, léčba centrálních/ultracentrálních lézí, indikace u tumorů větších než 5 cm, indikace u operabilních pacientů. Rovněž optimální postup při sledování pacientů po SBRT pro ES-NSCLC zůstává nejasný, vč. frekvence zobrazování, použití PET-CT a požadavků na biopsii. CT změny po SBRT se liší od změn po konvenční radioterapii a je obtížné je odlišit od recidivy nádoru. Vzhledem k vysoké míře lokální kontroly po SBRT plic jsou data o léčbě lokálního selhání nedostatečná. **Cíl:** Cílem sdělení je shrnout současné poznatky o významu SBRT v indikaci časného karcinomu plic nemalobuněčného typu.

Klíčová slova

časné stadium nemalobuněčného karcinomu plic – nemalobuněčný karcinom plic – stereotaktická radioterapie – stereotaktická ablativní radioterapie

Summary

Background: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is now a standard treatment option for patients with early-stage non-small cell lung cancer (ES-NSCLC) who are unfit for surgery or refuse to undergo an operation. SBRT is a method of external beam radiotherapy that accurately delivers a high dose of irradiation in one or few treatment fractions. Intensive regimens of biologically effective dose ≥ 100 Gy are associated with good local control and overall survival, higher than in conventionally fractionated radiotherapy. There are still controversial areas in the SBRT indication where data are limited – indications for elderly and comorbid patients, indications for treatment without histological verification, treatment of central/ultracentral lesions, indications for tumors larger than 5 cm, indications for operable patients. The optimal follow-up practice of these patients also remains unclear, including the frequency of imaging, the use of PET-CT, and requirements for biopsy. CT changes after SBRT differ from those following conventional radiotherapy and it is difficult to distinguish them from tumor recurrence. Due to the high local control achieved with lung SBRT, data on the treatment of local failure are insufficient. **Purpose:** The aim of the publication is to demonstrate the current information and the importance of SBRT for patients with ES-NSCLC.

Key words

early-stage lung cancer – non-small cell lung cancer – stereotactic body radiotherapy – stereotactic ablative radiotherapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Kamila Resová

Onkologická klinika

LF OU a FN Ostrava

17. listopadu 1790/5

708 00 Ostrava-Poruba

e-mail: kamila.resova@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 5. 2023

Přijato/Accepted: 11. 6. 2023

doi: 10.48095/ccko2023370

Úvod

Standardem léčby časného stadia nemalobuněčného karcinomu plic (early-stage non-small cell lung cancer – ES-NSCLC) je radikální chirurgický výkon. Chirurgické řešení však u velké části pacientů není možné pro závažné komorbidity či nedostatečné plicní funkce nebo pacienti operaci odmítají. Očekává se, že s tím, jak celosvětová populace stárne a bude prováděn screening rakoviny plic u vysoce rizikových populací, bude se zvyšovat podíl inoperabilních pacientů s rakovinou plic časného stadia.

V případech kontraindikace radikálního chirurgického výkonu (lobektomie se systematickou disekcí mediastinálních lymfatických uzlin) se stala u nádorů s periferní lokalizací již standardní léčebnou modalitou stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy – SBRT). Kontroverznější je využití u tumorů centrálních, resp. ultracentrálních. Použití u operabilních případů by mělo být v rámci klinických studií.

SBRT či stereotaktická ablativní radioterapie (stereotactic ablative body radiotherapy – SABR) je technika radioterapie, kterou charakterizuje vysoká dávka záření na frakci, léčba v jedné nebo několika málo (obvykle 1–5) frakcích, vysoce konformní ohraničení léčeného objemu a prudký dávkový gradient mimo ozařovaný objem s výslednou vysokou biologickou dávkou v ozařovaném objemu (biologically effective dose – BED). Základní je v této oblasti přesný a důsledný management dýchacích pohybů.

SBRT v indikaci medicínsky inoperabilního tumoru s periferní lokalizací

Množství důkazů založených na prospektivních studiích a retrospektivních analýzách podporují SBRT u medicínsky inoperabilního ES-NSCLC (s velikostí tumoru ≤ 5 cm) jako dobře proveditelnou léčbu s kurativním záměrem a u periferně uložených nádorů jako léčbu bezpečnou [1–4].

Ve srovnání s konvenční radioterapií dosahuje jednoznačně lepší lokální kontroly nádoru (84–98 % vs. 60 %) a celkového přežití (overall survival – OS) [5]. Přesné dodání vysoké dávky

souvisí nejen se zlepšením lokální kontroly, rovněž umožňuje významné snížení expozice zdravých tkání vysokým dávkám, což vede ke snížení rizika nežádoucích účinků. Toxicita bývá zpravidla jen mírná (dle CHISEL grade 3 a 4 u 11 % a 2 % pacientů, dle RTOG 0236 grade 3 a 4 u 27,3 % a 3,6 % pacientů, toxicita grade 5 nebyla zaznamenána).

SBRT se nejčastěji používá pro nádory velikosti ≤ 5 cm, ačkoli vybrané větší nádory mohou být léčeny bezpečně, pokud jsou dodrženy dávkové limity v rizikových orgánech.

I přes nejednotnost frakcionačních režimů – 48 Gy v 4 frakcích (Japonsko), 54–60 Gy v 3 frakcích (Severní Amerika), 60 Gy v 5–8 frakcích (Evropa) – biologicky představuje vysoce efektivní dávky (BED 105...180 pro frakcionaci 48 Gy v 4 frakcích...60 Gy v 3 frakcích), ve srovnání s konvenční frakcionací 70 Gy v 35 frakcích (BED 84 Gy). Pro periferně uložené nádory s velikostí ≤ 5 cm zároveň představují dávky bezpečné, zpravidla jen s mírnou toxicitou.

Intenzivní režimy BED ≥ 100 Gy jsou spojeny s významně lepší lokální kontrolou [6] a přežitím [7].

S pokrokem v léčebné technologii jsou hlavními modalitami SBRT léčby CyberKnife a SBRT s využitím lineárního urychlovače. Navzdory jejich širokému použití existují jen omezené srovnávací studie o klinických výsledcích mezi těmito dvěma modalitami SBRT [8,9].

Z fyzikálního hlediska někdy předepsované dávky neúplně popisují skutečně dodané dávky, které také velmi závisí na tom, jak je dávka předepsána (izocentrum vs. izodóza), zda jsou použity korekce heterogenity hustoty tkáně a typu algoritmu výpočtu dávky [10,11]. Ukázalo se, že některé algoritmy nadhodnocují dávku dodanou do cílových objemů, což může vést k poddávkování ve srovnání s dávkou předepsanou. To vše musí být vzato v úvahu při interpretaci nebo používání režimů podle předchozích studií.

Indikace u starších pacientů a se závažnými komorbiditami, predikce přežití

Pokud pacienti nejsou léčeni, je i přes časná stadium NSCLC dlouhodobé pře-

žití nízké a naprostá většina umírá na rakovinu plic. Populační studie z registru v Kalifornii vyhodnotila 1 432 pacientů stadia I NSCLC, u kterých nebyla podána žádná onkologická léčba, a u těchto neléčených pacientů byl medián OS 9 měsíců [12].

Medicínsky inoperabilní a často letitější pacienti přinášejí nezdědka dilema v rozhodování mezi nejlepší podpůrnou léčbou a kurativní léčbou. Podle doporučení Evropské společnosti pro léčebnou radiologii a onkologii (ESTRO) je nutno zohlednit očekávanou délku života. V několika studiích se pokoušeli autoři zhodnotit a identifikovat prediktivní faktory, které by korespondovaly s časnou mortalitou (pacienti, kteří zemřeli do 6 měsíců po léčbě) a vyselektovat podskupinu pacientů, u kterých by kurativní přístup nepřinášel benefit. Index komorbidit dle Charlsonové CCI [13] je dobře zavedeným nástrojem pro odhad dlouhodobějšího přežívání, avšak pro predikci časně smrti nestačí. Závěry studií ukazují, že zatím neexistuje spolehlivý prediktor časně mortality po SBRT [14–16].

Populační analýzy prokazují zlepšení OS u stadia I NSCLC při zavedení SBRT v populaci starších pacientů [17–19], SBRT je účinná a proveditelná i u pacientů za závažnými komorbiditami a velmi špatnou plicní funkcí bez závažné toxicity, a proto může být doporučována i těmto pacientům [20].

Účinnost a bezpečnost byla hodnocena i u populace letitějších pacientů [21,22], Brooks et al. ve své práci neshledali rozdíl v četnosti toxicity mezi populací ve věku ≤ 75 let a populací ve věku > 75 let [23].

Indikace bez histologické verifikace

Typickou indikací pro léčbu představuje pacient s medicínsky inoperabilním NSCLC časného stadia (velikost ≤ 5 cm) s histologicky potvrzeným nádorem a s provedeným vyšetřením PET s využitím fluorodeoxyglukózy (FDG-PET), které vyloučilo generalizaci či uzlinové postižení [24,25]. K léčbě je indikován cestou multidisciplinárního týmu.

Histopatologické potvrzení by mělo být provedeno vždy, když je to schůdné, nicméně někdy je verifikace nevýtežná

nebo spojená s přílišnými riziky komplikací [26]. V tomto případě jsou posuzována klinická a radiologická kritéria malignity a provedení zobrazení FDG-PET je dnes již standardně doporučováno [27]. Swensen et al. [28] popsali model pro odhad pravděpodobnosti malignity u solitárních plicních uzlů na základě klinických a radiologických charakteristik, tento model byl ověřen v dalších pracích [29,30]. Pokud je malignita posuzena jako vysoce pravděpodobná, je opodstatněná tzv. empiricky indikovaná SBRT. Berman et al. hovoří o aplikaci racionálního přístupu nad empirii [31].

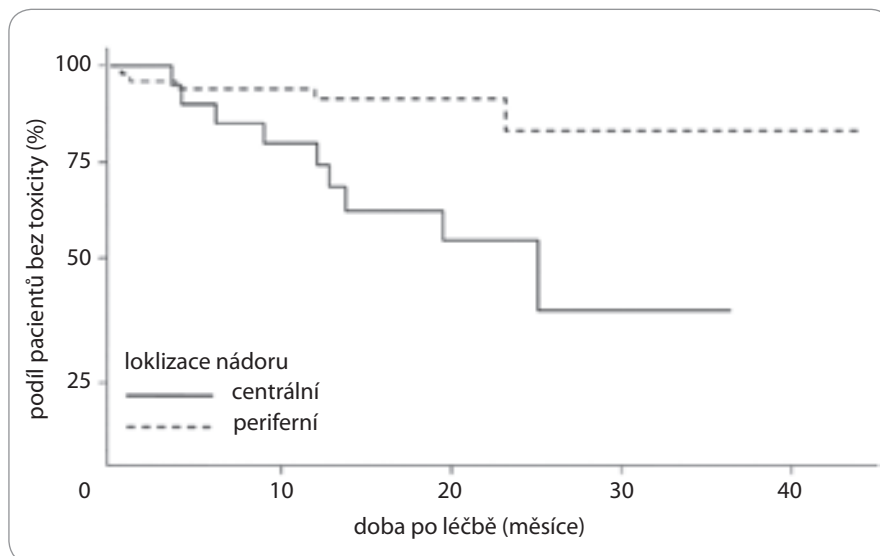
Nižší četnost histologických verifikací je často kritizována, avšak ve studiích se výsledky léčby u pacientů s nebo bez histologické verifikace neliší [32]. Data ze studií by měla zmírnit potenciální obavy lékařů, kteří váhají s léčbou křehkých pacientů bez biopsie a s empirickou indikací k SBRT.

V souladu s doporučením Americké společnosti pro léčebnou radiologii a onkologii (ASTRO) je vhodné, aby vždy, když je to možné, byla před SBRT provedena biopsie k histologickému potvrzení diagnózy malignity [1]. Pacienti bez histologického potvrzení malignity musí být hodnoceni multidisciplinárně, aby se dosáhlo konsenzu, zda je léze rentgenově a klinicky konzistentní s karcinomem plic. Rozhodnutí pokračovat nebo ne v empirické SBRT musí být multidisciplinárním rozhodnutím, které bere v úvahu specifické faktory pacienta a nádoru.

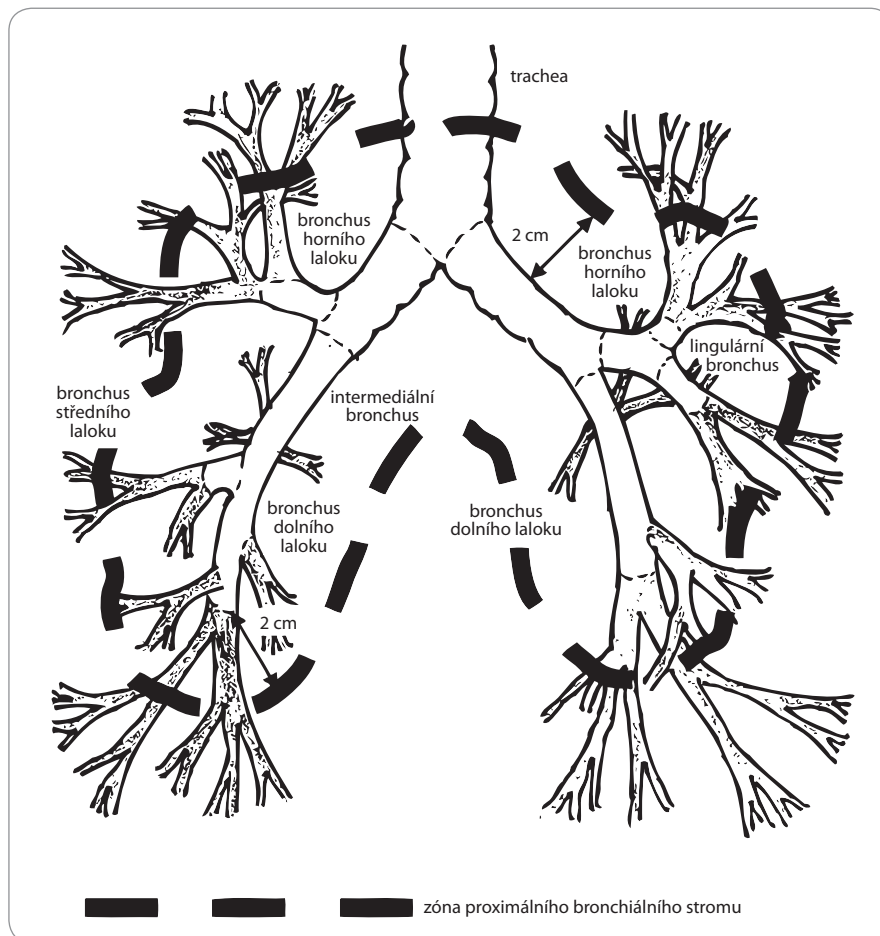
Problematika centrálních tumorů

SBRT u centrálně umístěných nádorů s sebou nese specifická rizika ve srovnání s léčbou periferně lokalizovaných nádorů (graf 1, obr. 1) [33–36]. Použití režimů se třemi frakcemi se v této lokalitě nedoporučuje [1].

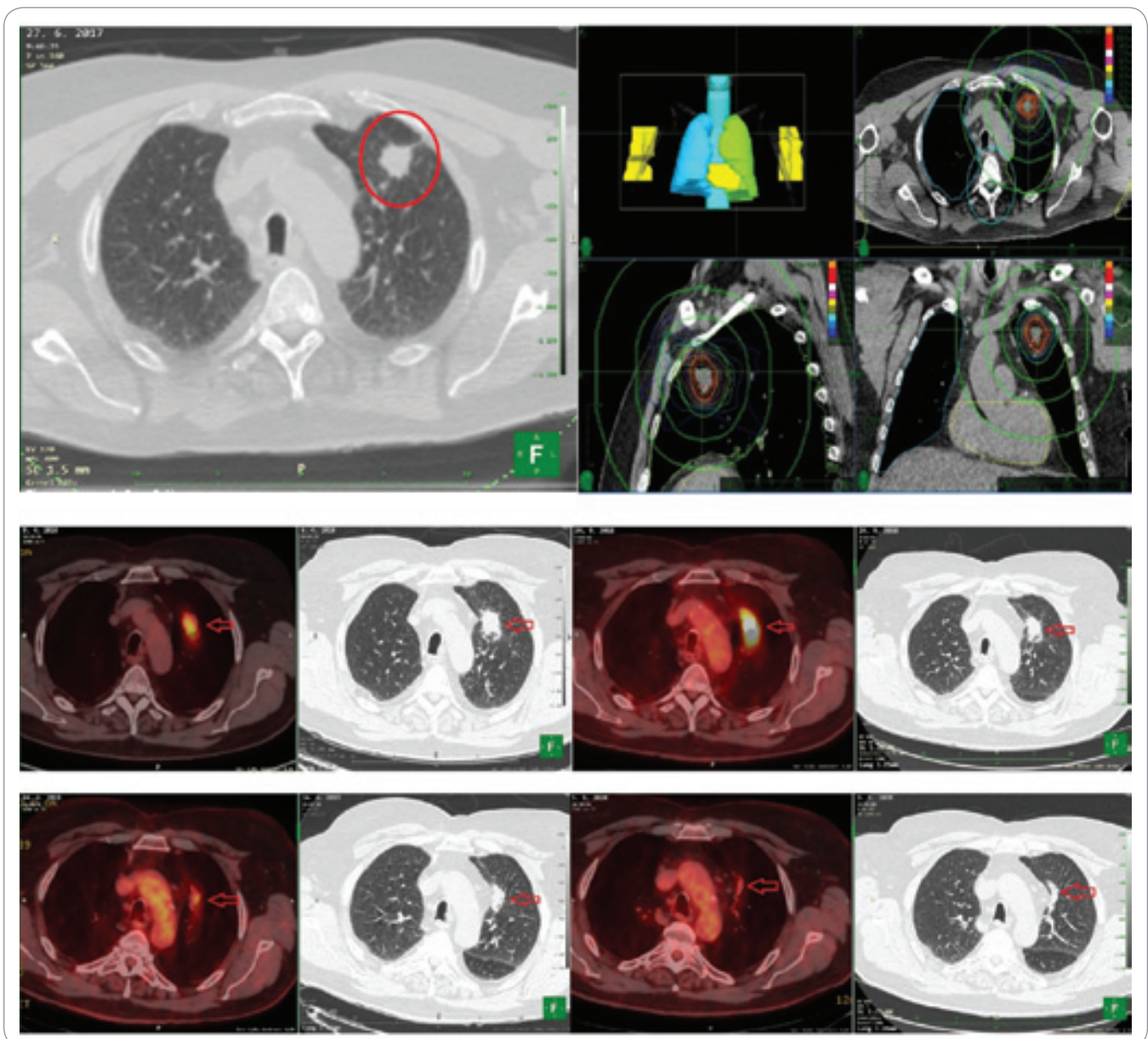
Studie RTOG 0813 fáze I/II se zaměřila na vyhodnocení eskalujících dávek záření v rozmezí 50–60 Gy v pěti frakcích obden u centrálních nádorů ≤ 5 cm (vč. nádorů do 2 cm od tracheobronchiálního stromu a nádorů přiléhajících k perikardu, mediastinu nebo páteři). U čtyř pacientů (z toho jednoho léčeného dávkou 10,5 Gy v pěti frakcích, dvou léče-



Graf 1. Kaplan-Meierova křivka srovnávající pacienty s nádory v centrální (perihilární) a centrální mediastinální oblasti a pacienty s periferními nádory. V klíčové studii u pacientů s centrálními nádory léčených režimem 60–66 Gy ve třech frakcích, bylo riziko těžké toxicity 11× vyšší než u periferních nádorů [33]. Byla definována „nebezpečná zóna“ stereotaktické radioterapie a následné multiinstitucionální studie vyloučily pacienty s nádory v této oblasti.



Obr. 1. Schéma plic znázorňující definici perihilární/centrální nádorové oblasti. V protokolech studií je tato oblast označována jako zóna proximálního bronchiálního stromu.



Obr. 2. Kazuistika pacienta s podezřením na selhání lokální kontroly. Navigační CT před stereotaktickou radioterapií a léčebný plán, 60 Gy v 3 frakcích na 81% izodózu, následné sledování, PET/CT po 8 měsících (SUV_{max} 5,5; velikost 31 × 22 mm), po 13 měsících (SUV_{max} 6; velikost 29 × 18 mm), po 23 měsících (SUV_{max} 4,1; velikost 28 × 8 mm), po 32 měsících (SUV_{max} 2,1; velikost 26 × 3 mm). Nález 13 měsíců po léčbě vysoce podezřelý ze selhání lokální kontroly, na dalších kontrolách již s metabolickou a morfológickou regresí. (Z archivu FN Ostrava).

SUV_{max} – maximální standardizovaná hodnota utilizace

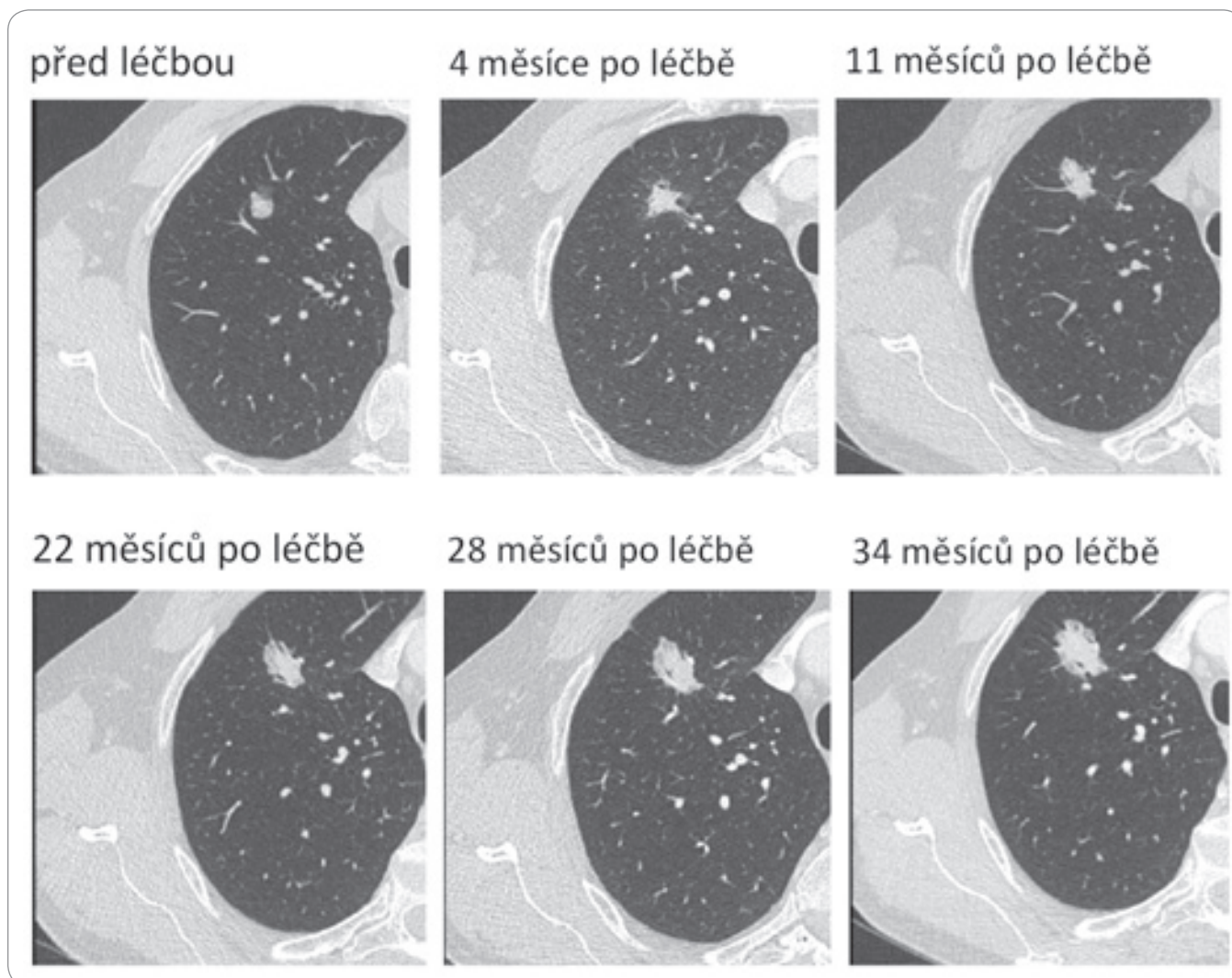
ných 11,5 Gy v pěti frakcích a jednoho léčeného 12 Gy v pěti frakcích) se vyskytly nežádoucí účinky stupně 5 nebo fatální nežádoucí účinky [37].

V současné době jsou stále nezralé dlouhodobé výsledky, zda existuje dávka, která vede k rovnováze mezi lokální kontrolou a toxicitou. Jsou doporučovány režimy s nižším BED_3 50 Gy v pěti frakcích a 60 Gy v osmi frakcích.

Rovněž definice „centrální umístění“ není ve studiích důsledně definována, jak ukazují následující příklady: 1) podle Skupiny radiční onkologie (RTOG) 0236: nádor ≤ 2 cm od proximálního bronchiálního stromu (proximal bronchial tree – PBT) [38]; 2) doporučení Mezinárodní asociace pro studium nádorů plic (IASLC): nádor ≤ 2 cm od jakékoli kritické mediastinální struktury vč. bronchiál-

ního stromu, jícnu, srdce, hlavních cév, míchy, brachiálního plexu, frenického a rekurentního laryngeálního nervu [39]; 3) RTOG 0813: nádor ≤ 2 cm k PBT nebo dotýkající se mediastinální pohrudnice [40]; 4) někteří autoři dále rozšířili zónu o nádory ≤ 6 mm od perikardu nebo 1 cm kolem mediastina [41,42].

Zvláštní pozornost je věnována ultracentrálním lézím, které jsou definovány



Obr. 3. Kazuistika pacienta se selháním lokální kontroly. Stereotaktická radioterapie 33 Gy v 1 frakci na 77% izodózu, následné sledování, na CT vyšetření suspektní selhání lokální kontroly, potvrzeno PET/CT, indikován k chirurgickému zákroku s histologicky pozitivním nálezem. (Z archivu FN Ostrava).

jako léze, jejichž objem nádoru nebo plánovací cílový objem přiléhá k PBT a/nebo jiným mediastinálním strukturám (jícen a velké cévy).

Spolehlivé údaje o toleranci mediastinálních struktur k vysokým dávkám hypofrakcionovaného záření jsou omezené. Otázky týkající se účinnosti a bezpečnosti jsou řešeny v prospektivní multicentrické studii (EORTC 22113-08113–LungTech) [43].

Indikace u tumorů o velikosti > 5 cm

Informace o SBRT pro medicínsky inoperabilní NSCLC s negativními uzlinami s primárními nádory o velikosti > 5 cm jsou omezené [44–46].

V dostupných studiích shodně podporují SBRT jako bezpečnou léčebnou strategii pro starší pacienty s většími neoperovatelnými nádory NSCLC, s dobrou lokální kontrolou, s tendencí k nižší toxicitě a lepšímu přežití ve srovnání s jinými formami radioterapie (radioterapie s modulovanou intenzitou svazku nebo trojrozměrná konformní radioterapie).

Převládajícím typem progresu nemoci v této populaci byla relativně časná generalizace nemoci, což naznačuje nutnost zvažování systémové léčby.

Indikace u operabilních pacientů

Kontroverzní indikací zůstává operabilní pacient. Známé prospektivní studie STARS (NCT00840749),

ROSEL (NCT00687986) a ACOSOG Z4099 (NCT01336894) porovnávající chirurgii a SBRT musely být předčasně ukončeny kvůli nízkému náboru. Shromážděná analýza ze studií ROSEL a STARS naznačila zlepšení OS a přežití bez recidivy po 3 letech ve prospěch SBRT, avšak tyto výsledky vycházely z nízkého počtu pacientů a krátké doby sledování, což vyžaduje opatrnost při interpretaci těchto údajů [47].

Revidovaná studie STARS, kde ve skupině SBRT byl již větší počet pacientů a střední doba sledování byla 5,1 roku, bylo zjištěno podobné OS pro obě skupiny (SBRT vs. videoasistovaná torakoskopická chirurgická lobektomie s disekcí lymfatických uzlin mediastina [48].

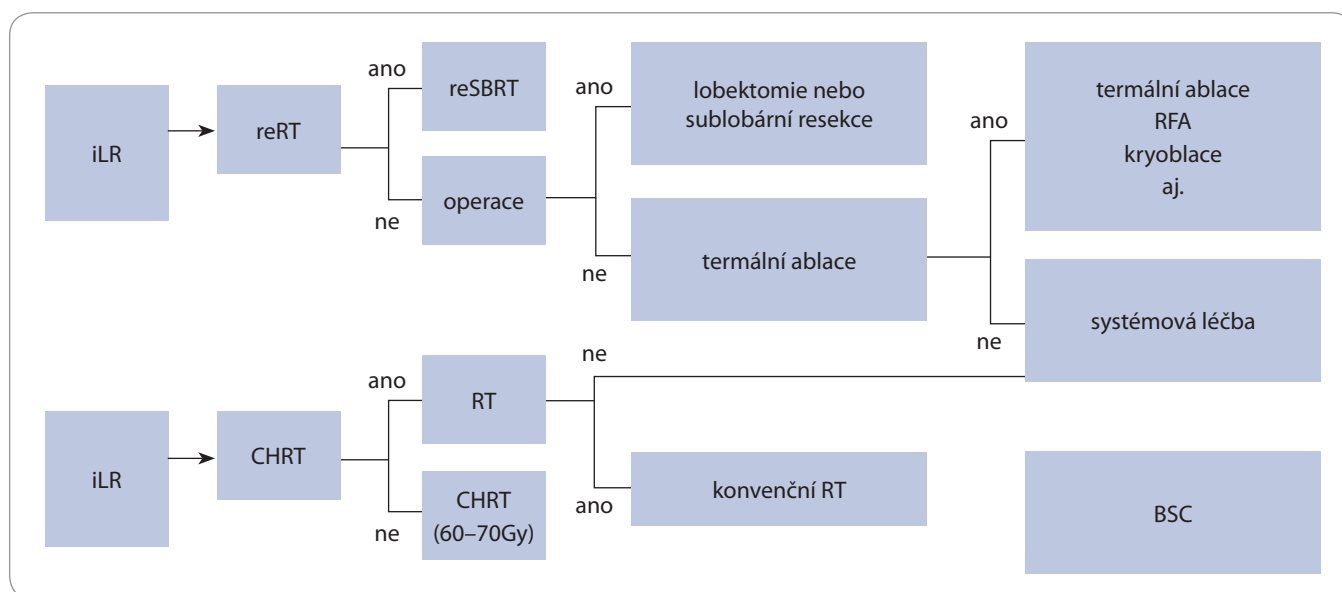


Schéma 1. Management záchrannej léčby. U iLR byla reSBRT preferovanou záchranou terapií kvůli své nízké morbiditě. Opakované použití SBRT bylo možné, pokud byla iLR dostatečně daleko od kritických centrálních struktur hrudníku nebo byla mimo původní ozařovaný objem (> 1 cm od počátečního plánovacího cílového objemu SBRT). Pro iLR zasahující do oblastí předchozí léčby (tj. okrajové recidivy) byla pro bezpečnost použita alternativa k 50 Gy v 4 frakcích (často 70 Gy v 10 frakcích). U pacientů s iRR byla preferována bimodální léčba s ozařením uzlin a systémová terapie. Tento přístup je podobný jako u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic stadia II nebo III s pozitivním nálezem v oblasti lymfatických uzlin.

BSC – nejlepší podpůrná léčba, CHRT – chemoradioterapie, iLR – izolovaná lokální recidiva, iRR – izolovaná regionální recidiva, reRT – opakovaná radioterapie, reSBRT – opakovaná stereotaktická radioterapie, RFA – radiofrekvenční ablace

Problémem některých retrospektivních studií je heterogenita studovaných kohort, jednak různými rozsahy resekce a jednak různými chirurgickými přístupy. Spencer et al. analyzují výsledky léčby 468 pacientů, kteří podstoupili operaci (316 pacientů), SBRT (99 pacientů) nebo konvenčně frakcionovanou stereotaktickou radioterapii (53 pacientů). Chirurgická léčba v této studii sestávala buď z pneumektomie, lobektomie, nebo sublobární resekce. Přestože bylo OS ve skupině SBRT ve srovnání s chirurgickým zákrokem nižší, autoři nenalezli žádný rozdíl ve specifickém přežití [48].

Detillon et al. zahrnuli pouze pacienty, kteří byli léčeni lobektomií pomocí videoasistované torakoskopické chirurgie (video-assisted thoracoscopic surgery – VATS). Celkem 792 pacientů ve věku ≥ 65 let s klinickým stadiem I NSCLC podstoupilo VATS lobektomii nebo SBRT. V této studii byl medián OS významně lepší v chirurgické skupině (operace: 77 měsíců; SBRT: 38 měsíců) [49].

V současné době tedy nebylo dosaženo jednoznačného konsenzu a toto téma je stále žhavě diskutované na vel-

kých konferencích hrudní onkologie, i proto, že zatím nejsou k dispozici data z dlouhodobého sledování.

Každý pacient s operabilním stadiem NSCLC, u kterého se uvažuje o SBRT, by měl být vyšetřen hrudním chirurgem, nejlépe v multidisciplinárním prostředí, aby se snížila specializační zátěž [1].

U pacientů s vysokým operačním rizikem, kdy je SBRT nabízena jako alternativa k chirurgickému řešení, by pacienti měli být informováni, že SBRT může mít nižší toxicitu léčby v krátkodobém horizontu a že dlouhodobější výsledky nejsou přesně ověřeny [51].

Ačkoli se SBRT jeví jako slibná alternativa k chirurgickému zákroku pro vysoce rizikové pacienty a pro pacienty, kteří odmítají chirurgickou léčbu, jsou k adekvátnímu srovnání těchto léčebných modalit nezbytná robustnější klinická data, zejména pokud se jedná o SBRT pro pacienty s nízkým rizikem. V současné době probíhají randomizované studie zaměřené na OS u SBRT oproti sublobární resekci u pacientů s vysoce rizikovým operabilním NSCLC (STABLEMATES, NCT02468024)

a u SBRT oproti lobektomii (VALOR, NCT02984761).

Úskalí při sledování pacientů – rozlišení recidivy od poradiačních změn

Sledování pacientů po léčbě by mělo být prováděno na pracovišti, kde byla léčba prováděna, optimální postup sledování těchto pacientů však zůstává nejasný (obr. 2). CT zobrazení a klinické vyšetření je doporučeno provádět každé 3 měsíce (někde až 6 měsíců) po dobu prvních 2 let, poté každých 6 měsíců po dobu dalších 3 let a poté jednou ročně. Optimální frekvence zatím nebyla přesně stanovena, měla by zohledňovat stav pacienta a schopnost podstoupit záchranou léčbu. PET vyšetření je doporučeno v případech podezření na relaps onemocnění [52].

Nálezy po SBRT

Na základě zobrazovacích vyšetření po léčbě mnoho studií uvádí 3letou míru lokální kontroly okolo 90 %. Skutečná míra patologické kompletní odpovědi (pathologic complete response – pCR)

však není známa. U většiny pacientů je na CT po SBRT patrné lokální poškození plic vyvolané zářením, které zhoršuje detekci lokálních recidiv [53].

Radiologické změny jsou zcela odlišné od změn po konvenční radioterapii, vyvíjí se až po dobu několik let, jako akutní změny je lze hodnotit do 6 měsíců (odpovídají pneumonickým změnám) a jako chronické po 6 měsících (odpovídají změnám fibrotickým) [54,55].

V pracích zabývajících se CT změnami po SBRT mezi nejčastější známky recidivy patří zvětšení velikosti po 12 měsících od SBRT [56,57]. Vzhledem k tomu, že obraz fibrózy po SBRT může napodobovat progresi nádoru, lokální selhání léčby by mělo být potvrzeno buď biopsií, nebo FDG-PET vyšetřením [58]. V období 6–9 měsíců po SBRT by však výsledky FDG-PET měly být interpretovány s opatrností. Přechodné zvýšení standardizované hodnoty utilizace (standardized uptake value – SUV) do 6 měsíců může odpovídat poradiační zánětlivé reakci, zpravidla ale nepřekračuje $SUV_{max} > 5$ [59]. V případech s $SUV_{max} > 5$, které se vyskytují po době delší než 6 měsíců od SBRT, by pacienti měli podstoupit biopsii, aby se potvrdila recidiva, pokud je plánována záchranná terapie (obr. 3). Biopsie z oblasti ozářených lézí během 3 měsíců od SBRT se však nedoporučuje, protože pokračující proces smrti rakovinných buněk a imunitní infiltrace může vést k vysoké míře falešné pozitivivity. Navíc pokud byl bronchiální strom do značné míry ozářen, endobronchiální ultrazvuk by se měl těmto oblastem vyhnout, aby se zabránilo pístěti v důsledku zhoršeného hojení.

Zajímavé jsou výsledky studie MISSILE, která přináší poměrně unikátní data týkající se léčebné odpovědi po SABR. Pacienti byli léčeni neoadjuvantní SABR a následně po 10 týdnech operování. Překvapivě byla zjištěna nižší míra pCR (60 %), což přináší řadu otázek s ohledem na uváděnou vysokou míru lokální kontroly, která je však hodnocena pomocí zobrazovacích metod [60].

Záchranná léčba

Brooks et al. se zabývali diagnostikou a managementem izolované lokální recidivy) a izolované regionální recidivy

(schéma 1). Důležitým zjištěním bylo, že střední doba OS u pacientů, kteří podstoupili záchrannou terapii, byla podstatně delší než u pacientů, kteří záchrannou terapii nepodstoupili (35,5 vs. 7,3 měsíce) [61,62].

Lokální selhání po SBRT nebývá časté, z tohoto důvodu jsou údaje o bezpečnosti a účinnosti záchranné SBRT omezené. Kennedy et al. uvádějí lokální kontrolu při reSBRT 81 % v 2letém sledování, Hearn et al. 60 % při sledování 14 měsíců; u obou prací byla hlášena pouze mírná toxicita [63,64].

Závěr

SBRT v indikaci medicínsky inoperabilního NSCLC se zařadila jako dobře proveditelná a bezpečná léčba s kurativním záměrem. Tam, kde není operační zákrok možný nebo jej pacient odmítá, je vždy vhodné o této léčbě uvažovat, vč. indikace u pacientů se závažnými a/nebo vícečetnými komorbiditami.

Literatura

1. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(5): 295–301. doi: 10.1016/j.prro.2017.04.014.
2. Timmerman RD, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer patients: analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(3): S3. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.033.
3. Timmerman RD, Hu C, Michalski J et al. Long-term results of RTOG 0236: a phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(1): S30.
4. Guckenberger M. What is the current status of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer? *J Thorac Dis* 2011; 3(3): 147–149. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.06.04.
5. Ball D, Tao Mai G, Vinod S et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(4): 494–503. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30896-9.
6. Onishi H, Araki T, Shirato H et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004; 101(7): 1623–1631. doi: 10.1002/cncr.20539.
7. Zhang J, Yang F, Li B et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): e305–e316. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.034.
8. Deshpande SR, Grubb WR, Kharouta M et al. A comparative study of patients with early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy using CyberKnife and linear accelerator-based volu-

metric modulated arc therapy. *Pract Radiat Oncol* 2022; 12(3): 200–209. doi: 10.1016/j.prro.2021.12.011.

9. Diamant A, Heng VJ, Chatterjee A et al. Comparing local control and distant metastasis in NSCLC patients between CyberKnife and conventional SBRT. *Radiother Oncol* 2020; 144: 201–208. doi: 10.1016/j.radonc.2020.01.017.
10. Liu MB, Eclow NCW, Trakul N et al. Clinical impact of dose overestimation by effective path length calculation in stereotactic ablative radiation therapy of lung tumors. *Pract Radiat Oncol* 2013; 3(4): 294–300. doi: 10.1016/j.prro.2012.09.003.
11. Xiao Y, Papiez L, Paulus R et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(4): 1235–1242. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.019.
12. Raz DJ, Zell JA, Ignatius Ou SH et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007; 132(1): 193–199. doi: 10.1378/chest.06-3096.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
14. Kopeck N, Paludan M, Petersen J et al. Co-morbidity index predicts for mortality after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2009; 93(3): 402–407. doi: 10.1016/j.radonc.2009.06.002.
15. Baker S, Sharma A, Peric R et al. Prediction of early mortality following stereotactic body radiotherapy for peripheral early-stage lung cancer. *Acta Oncol* 2019; 58(2): 237–242. doi: 10.1080/0284186X.2018.1532602.
16. Klement RJ, Belderbos J, Grills I et al. Prediction of early death in patients with early-stage NSCLC – can we select patients without a potential benefit of SBRT as a curative treatment approach? *J Thorac Oncol* 2016; 11(7): 1132–1139. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.016.
17. Haasbeek CJA, Palma D, Visser O et al. Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012; 23(10): 2743–2747. doi: 10.1093/annonc/mds081.
18. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5153–5159. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0731.
19. Shrivani SM, Jiang J, Chang JY et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(5): 1060–1070. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2354.
20. Palma D, Lagerwaard, Rodrigues G et al. Curative treatment of stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(3): 1149–1156. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.005.
21. Cassidy RJ, Patel PR, Zhang X et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer in patients 80 years and older: a multi-center analysis. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(5): 551–558.e6. doi: 10.1016/j.clcl.2017.03.006.
22. Bei Y, Murakami N, Nakayama Y et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer in octogenarians and older: an alternative treatment. *J Radiat Res* 2020; 61(4): 586–593. doi: 10.1093/jrr/rraa027.
23. Brooks ED, Sun B, Zhao L et al. Stereotactic ablative radiation therapy is highly safe and effective for elderly patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(4): 900–907. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.022.
24. Stiles BM, Servais EL, Lee PC et al. Point: clinical stage IA non-small cell lung cancer determined by computed

- tomography and positron emission tomography is frequently not pathologic IA non-small cell lung cancer: the problem of understaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(1): 13–19. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.09.045.
25. Park HK, Jeon K, Koh WJ et al. Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. *Respirology* 2010; 15(8): 1179–1184. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01793.x.
26. Wiener RS, Wiener DC, Gould MK. Risks of transthoracic needle biopsy: how high? *Clin Pulm Med* 2013; 20(1): 29–35. doi: 10.1097/CPM.0b013e31827a30c1.
27. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005; 128(4): 2490–2496. doi: 10.1378/chest.128.4.2490.
28. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157(8): 849–855.
29. Schultz EM, Sanders GD, Trotter PR et al. Validation of two models to estimate the probability of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules. *Thorax* 2008; 63(4): 335–341. doi: 10.1136/thx.2007.084731.
30. Louie AV, Senan S, Patel P et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: a decision analysis. *Chest* 2014; 146(4): 1021–1028. doi: 10.1378/chest.13-2924.
31. Berman AT, Jabbour SK, Vachani A et al. Empiric Radiotherapy for Lung Cancer Collaborative Group multi-institutional evidence-based guidelines for the use of empiric stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer without pathologic confirmation. *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8(1): 5–14. doi: 10.21037/tlcr.2018.12.12.
32. Wegner RE, Ahmed N, Hasan S et al. SBRT for early stage lung cancer: outcomes from biopsy-proven and empirically treated lesions. *Lung Cancer Manag* 2018; 7(1): LMT01. doi: 10.2217/lmt-2018-0006.
33. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C et al. 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(30): 4833–4839. doi: 10.1200/JCO.2006.07.5937.
34. Senthil S, Haasbeek CJA, Slotman BJ et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol* 2013; 106(3): 276–282. doi: 10.1016/j.radonc.2013.01.004.
35. Corradetti MN, Haas AR, Rengan R. Central-airway necrosis after stereotactic body-radiation therapy. *N Engl J Med* 2012; 366(24): 2327–2329. doi: 10.1056/NEJMc1203770.
36. Chang JY, Balter PA, Dong L et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4): 967–971. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.001.
37. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG oncology/RTOG 0813 trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(15): 1316–1325. doi: 10.1200/JCO.2018.00622.
38. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303(11): 1070–1076. doi: 10.1001/jama.2010.261.
39. Chang JY, Bezjak A, Mornex F. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small-cell lung cancer: what we have learned. *J Thorac Oncol* 2015; 10(4): 577–585. doi: 10.1097/JTO.0000000000000453.
40. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE et al. Primary study endpoint analysis for NRG oncology/RTOG 0813 trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for centrally located non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(1): 5–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.040.
41. Nuytens JJ, van der Voort van Zyp NC, Praag J et al. Outcome of four-dimensional stereotactic radiotherapy for centrally located lung tumors. *Radiother Oncol* 2012; 102(3): 383–387. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.023.
42. Haasbeek CJA, Lagerwaard FJ, Slotman BJ et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(12): 2036–2043. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822e71d8.
43. Adebahr S, Collette S, Shash E et al. LungTech, an EORTC Phase II trial of stereotactic body radiotherapy for centrally located lung tumours: a clinical perspective. *Br J Radiol* 2015; 88(1051): 20150036. doi: 10.1259/bjr.20150036.
44. Tran JH, Mhango G, Park HS et al. Outcomes following SBRT vs. IMRT and 3DCRT for older patients with stage IIA node-negative non-small cell lung cancer > 5 cm. *Clin Lung Cancer* 2023; 24(1): e9–e18. doi: 10.1016/j.clcc.2022.10.006.
45. Woody NM, Stephens KL, Marwaha G et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer tumors greater than 5 cm: safety and efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92(2): 325–331. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.045.
46. Peterson J, Niles C, Patel A et al. Stereotactic body radiotherapy for large (> 5 cm) non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(4): 396–400. doi: 10.1016/j.clcc.2016.11.020.
47. Chang JY, Senan S, Paul MA et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): 630–637. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
48. Chang JY, Mehran RJ, Feng L et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 2021; 22(10): 1448–1457. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00401-0.
49. Spencer KL, Kennedy MPT, Lummis KL et al. Surgery or radiotherapy for stage I lung cancer? An intention-to-treat analysis. *EUR Respir J* 2019; 53(6): 1801568. doi: 10.1183/13993003.01568-2018.
50. Detillon DDEMA, Aarts MJ, De Jaeger K et al. Video-assisted thoracic lobectomy versus stereotactic body radiotherapy for stage I nonsmall cell lung cancer in elderly patients: a propensity matched comparative analysis. *Eur Respir J* 2019; 53(6): 1801561. doi: 10.1183/13993003.01561-2018.
51. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: American society of clinical oncology endorsement of the American society for radiation oncology evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(7): 710–719. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9671.
52. Nguyen TK, Senan S, Bradley JD et al. Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: findings of an International Delphi Consensus Study. *Pract Radiat Oncol* 2018; 8(2): e71–e78. doi: 10.1016/j.prr.2017.10.008.
53. Huang K, Dahele M, Senan S et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR) – can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2012; 102(3): 335–342. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.018.
54. Dahele M, Palma D, Lagerwaard F et al. Radiological changes after stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(7): 1221–1228. doi: 10.1097/JTO.0b013e318219aac5.
55. Guckenberger M, Heilman K, Wulf J et al. Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study. *Radiother Oncol* 2007; 85(3): 435–442. doi: 10.1016/j.radonc.2007.10.044.
56. Takeda A, Kunieda E, Takeda T et al. Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4): 1057–1065. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2383.
57. Kato S, Nambu A, Onishi H et al. Computed tomography appearances of local recurrence after stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung carcinoma. *Jpn J Radiol* 2010; 28(4): 259–265. doi: 10.1007/s11604-009-0415-3.
58. Zhang X, Liu H, Balter P et al. Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(5): 1558–1565. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.035.
59. Henderson MA, Hoopes DJ, Fletcher JW et al. A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3): 789–795. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.051.
60. Palma DA, Nguyen TK, Kwan K et al. Short report: interim safety results for a phase II trial measuring the integration of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) plus surgery for early stage non-small cell lung cancer (MISSILE-NSCLC). *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 30. doi: 10.1186/s13014-017-0770-7.
61. Brooks ED, Verma V, Senan S et al. Salvage therapy for locoregional recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020; 15(2): 176–189. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.016.
62. Brooks ED, Sun B, Feng L et al. Association of long-term outcomes and survival with multidisciplinary salvage treatment for local and regional recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer. *JAMA Netw Open* 2018; 1(4): e181390. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1390.
63. Kennedy WR, Gabani P, Nikitas J et al. Repeat stereotactic body radiation therapy (SBRT) for salvage of isolated local recurrence after definitive lung SBRT. *Radiother Oncol* 2020; 142: 230–235. doi: 10.1016/j.radonc.2019.08.010.
64. Hearn JWD, Videtic GMM, Djemil T et al. Salvage stereotactic body radiation therapy (SBRT) for local failure after primary lung SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(2): 402–406. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.048.