

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024

HOTEL PARTIZÁN, TÁLE



Možnosti rádioterapie v liečbe kostných metastáz

Margita Pobjaková

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov**
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov**

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

MTS v skelete pri karcinóme prsníka

- Retrospektívna analýza podľa subtypu a incidencie vzdialených mts:

Kostné mts - ako prvá lokalizácia recidívy – **Luminal A ER+/HER2 - 58,5%**
Luminal B ER+/HER+ 47,3%
ER-/HER+ 34,5%, pečeňové mts 31,7%
triple negat 36,4%, pľúcne mts 32,09%
(Wu Q.et al.Oncotarget, 2017)

- Sólno mts v skelete vs viac orgánové postihnutie:
 - **PFS 24** vs **14** (p=0.002)
 - **OS 79** vs **50** (p=0.005)

Lee SJ,et al. Cancer Res Treat. 2011

MTS v skelete

- Asymptomatické – **včasná detekcia metastáz zlepšuje kontrolu ochorenia**
- lokálna liečba môže zabrániť vzniku kostných príhod
- Symptomatické - zhoršenie kvality života
- **Najzávažnejšie komplikácie** (tzv. skeletal related events=SRE): bolesti, kompresia miechy, patologická fraktúra, neurologické prejavy

MTS v skelete - bolesť

- 70% pacientov má bolesti - hlavný cieľ rádioterapie – zmiernenie bolesti
- **Lokálne mechanizmy vzniku nádorovej bolesti**
 - Uvoľňovanie chemických mediátorov
 - Mikrofraktury
 - Zvýšený tlak v kosti
 - Reaktívny spazmus svalstva
 - Infiltrácia nervových koreňov
 - Stlačenie nervu
 - Natiahnutie okostice

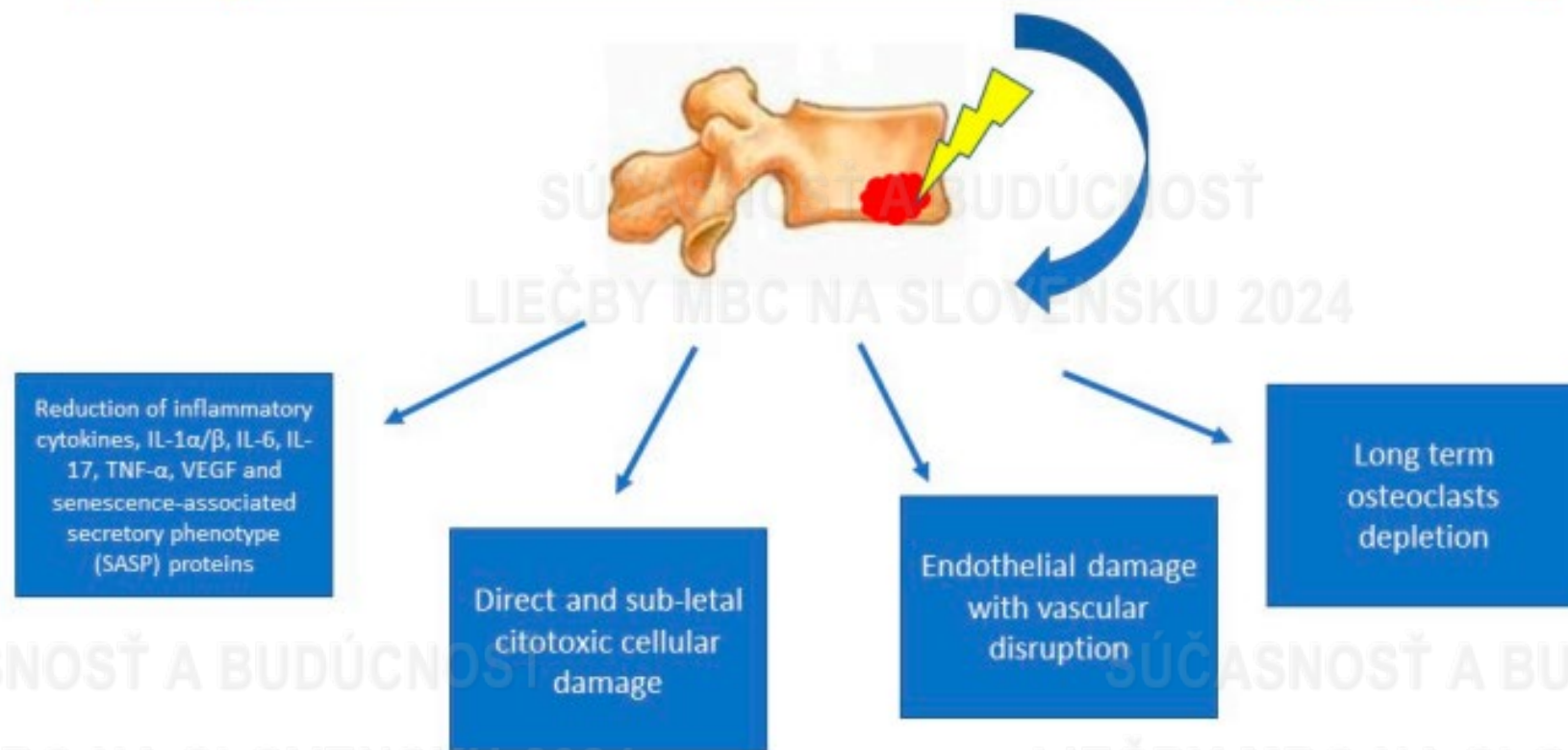
Rádiobiologický účinok RT

- **Prerušenie** biomolekulárneho cyklu **bolesti**
 - Úľava od bolesti – už za 48 hod, v horizonte 2-4 týždňov od RT
- **Prerušenie** mechanizmov **osteolýzy** – rekalifikácia v priebehu 6-12 td
- **Zníženie** lokálnej **nádorovej záťaže** u rádiosenzitivnejších podtypov
zámerná eradikácia nádoru – možné dosiahnuť 1r. LC 90,4%
2r. LC 82,4%

Goblirsch M. et al. Radiat. Res. 2004

Mechanizmus pôsobenia RT na kosti

Hypofractionation or Stereotactic Radiation Therapy (SBRT)



Rádiobiologický účinok SBRT

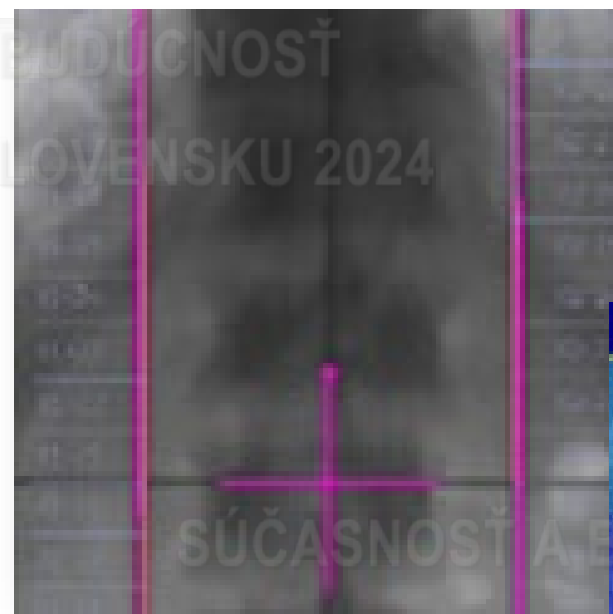
- **Imunostimulačný efekt** – stimuluje tumor špecifickú imunitnú odpoveď
- **Abskopálny efekt** - zmenšenie ložísk mimo ožarovanej oblasti

Ožarovaný objem, dávka

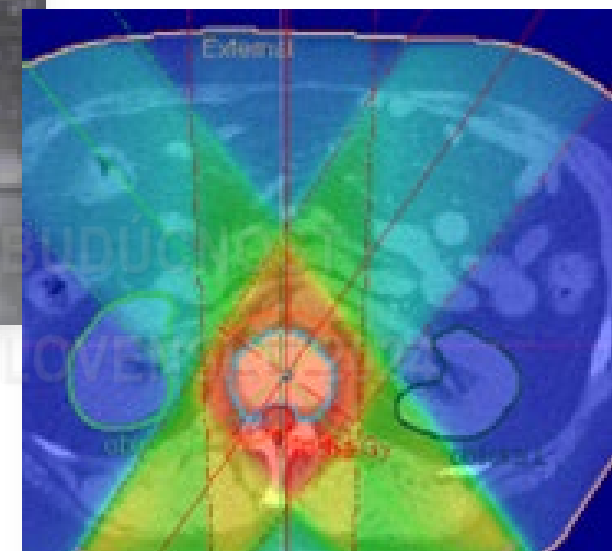
- Historicky **paliatívna liečba** – jednoduché techniky, 3D CRT
- 8-30 Gy, 1-10 frakcií
- **Ožarovaný objem**: celý kompartment postihnutej kosti, extraoseálnej infiltrácie
lem ≤ 1 cm

Cieľ: kontrola symptómov, lokálna kontrola rastu nádoru

2D rádioterapia



3D CRT



Ožarovaný objem, dávka – paliatívna RT

Dose	Volume	Outcome	Reference
8 Gy 1 Fr	Bone compartment +/- soft-tissue invasion	Symptom control (pain, neurological impairment) Preferable in case of poor expectation of retreatments	Chow E. 2002 Chow E. 2007 Chow E. 2012
20 Gy 5 Fr	Bone compartment +/- soft-tissue invasion	Symptom control (pain, neurological impairment)	Chow E. 2002 Chow E. 2007 Chow E. 2012
30 Gy 10 Fr	Bone compartment +/- soft-tissue invasion	Symptom control (pain, neurological impairment) After surgical stabilization	Rades D, 2004

Porovnateľná kontrola bolesti po jednorazovom ožiarení ako po frakcionovanom

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Metaanalýza Chow et kol (*JCO, 2007*)

porovnanie single **8 Gy/1fr vs 30 Gy/10 fr** – ekvivalentné z hľadiska kontroly bolesti

- Retreatment 2,5x vyšší pri single frakcii
- Opakovaným ožiaréním možno dosiahnuť porovnateľnú odpoveď

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

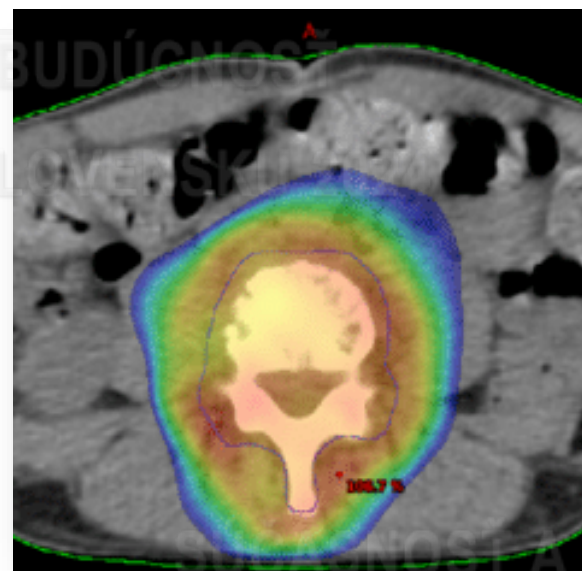
SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

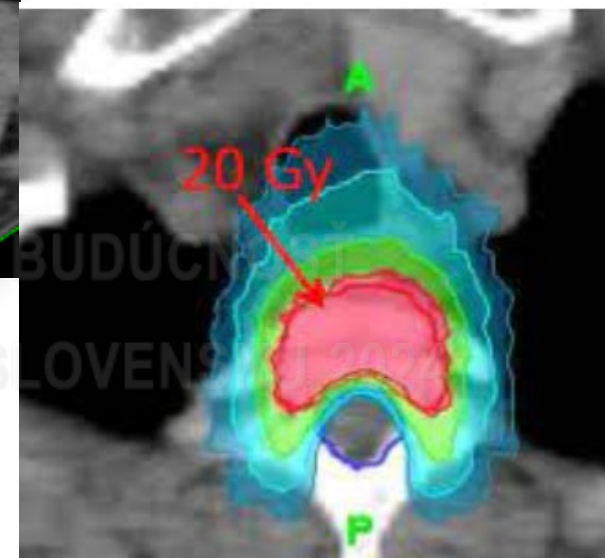
Ožarovaný objem, dávka

- V súčasnosti – **IMRT, VMAT, SBRT** – lepšia dávková distribúcia, šetrenie kritických orgánov
- IMRT/SIB na GTV
- **Technika SBRT** - radikálny potenciál – dávky biolog. ekviv. 75 Gy v GTV
- SBRT vyžaduje zabezpečenie fixácie, imobilizácie
- Co-registrácia s MR – identifikácia mts v kosti, infiltrácia miešneho kanála...

IMRT/VMAT



SBRT



Ožarovaný objem, dávka – radikálna RT

Dose	Volume	Outcome	Reference
EQD2 of 57.3 Gy [38.3–70] BED 60 Gy (obtained)	Bone lesion + margin (mm)	5-year OS 83% (BO vs. no-BO $p = 0.002$) 10-year OS 75% (BO vs. no-BO $p = 0.002$) FFWM (BO vs. no-BO p 0.018)	Milano MT, 2019
BED > 50 Gy	Bone lesion + margin (mm)	3-year DPFS 36.8% 5-year LC 66.1% 5-year OS 49% univariate Analysis: Higher RT dose ($p = 0.002$) Whole Lesion RT ($p = 0.007$)	Yoo GS, 2015
30–45 Gy 3 Fr	Bone lesion + margin (mm)	1-year PFS 75% 2-year PFS 53% 2-year LC 97% 2-year OS 95%	Trovò M, 2017
15–22.5 Gy 1 Fr	Bone lesion + margin (mm)	15-month pain control 96%	Gerszten PC, 2006
35 Gy (spinal) 50 Gy (no spinal) 5 Fr	Bone lesion + margin (mm)	1-year LC 91.2% PFS 10.1 months OS 37.3 months	Kam TY, 2019
40 Gy (GTV) 30 Gy (WV) 10 Fr	Bone lesion + margin (mm) Whole vertebra (WV)	1-year LC 93% OS 58%	Farooqi A, 2018

Porovnanie konvenčnej a stereotaktickej RT

Radiotherapy and Oncology 128 (2018) 274–282



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Phase II randomised trial

Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy



Tanja Sprave^{a,c}, Vivek Verma^b, Robert Förster^{a,c,d}, Ingmar Schlamp^{a,c}, Thomas Bruckner^e,
Tilman Bostel^a, Stefan Ezechiél Welte^a, Eric Tonndorf-Martini^a, Nils Henrik Nicolay^{a,c,f}, Jürgen Debus^{a,c},
Harald Rief^{a,c,*}

55 pac, **SBRT** 1x24 Gy vs **CRT** 10x3 Gy

Ústup bolesti v 3 m bez rozdielu: **69,9%** vs **47,8%** p=0,13

v 6 m v prospech SBRT: **73,7%** vs **35%** p=0,015

Kompresívna fraktúra stavca ↑ pri SBRT **28%** vs **5%**

Porovnanie konvenčnej a stereotaktickej RT



Articles

Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial

Prof Arjun Sahgal MD ^a, Sten D Myrehaug MD ^a, Shankar Siva MBBS ^e,
Giuseppina L Masucci MD ^f, Pejman J Maralani MD ^b, Prof Michael Brundage MD ^g,

SBRT 2x12 Gy (114 pac) vs CRT 5x4 Gy (115 pac)

Úplný ústup bolesti v 3 m: SBRT **35%** vs **14%**
(p=0,0002)

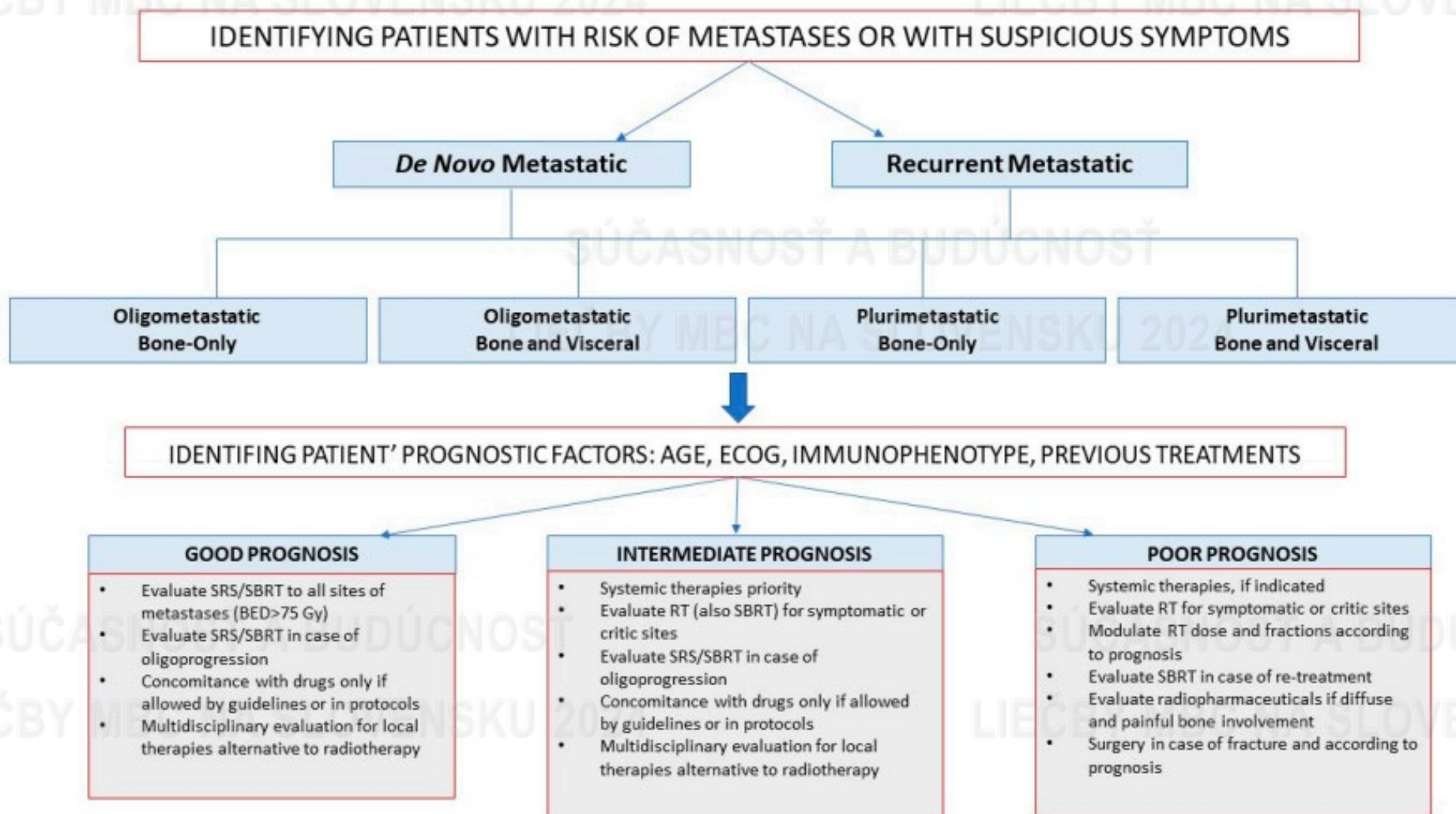
2 r. lokálny relaps: SBRT **14,8%** vs CRT **35,6%**
(p<0,001)

Reiradiácie (1 rok): SBRT **2,2%** vs CRT **15,8%**
(p=0,002)

Konvenčná RT vs SBRT

- **SBRT** – prínos pre vhodne vybraných pacientov, oligometastatické mts
 - dlhšie trvajúca odpoveď z hľadiska bolesti
 - lepšia lokálna kontrola
 - nižšia miera reiradiácie
- **Konvenčná rádioterapia** – mnohopočetné mts
 - neschopnosť tolerovať imobilizáciu potrebnú pre SBRT
 - silné bolesti napriek analgézií – prídlhá doba k plánovaniu MR a SBRT
 - očakávaná dĺžka prežitia <3 mesiace

Rozhodovací algoritmus



SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

- Pacientky s **dobrou prognózou** (ER pozitivita, izolovaná kostná mts) – radikálna lokálna terapia (SBRT, chirurg. výkon, intervenčná rádiológia)
- Pacientky so **stredne závažnou prognózou** – veľmi heterogénna skupina – primárne systémová liečba, lokálna liečba (RT, chirurgia) v prípade symptómov
- Pacientky so **zlou prognózou** – liečba na zlepšenie kvality života, jednorazovo paliat RT

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024


SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Metastázy v stavcoch

- **Stereotaktická rádioterapia** – dlhodobý efekt na potlačenie bolesti, prevencia lokálnej progresie, potenciálne kuratívny cieľ
- Dávky vyššie ako 1x18 Gy ($BED_{10} = 50$ Gy): 1x20 Gy, 1x24 Gy, 2x12 Gy, 3x10 Gy, 5x7 Gy  **LC 80-90%** (1-2r.)
- Rozhodnutie multidisciplinárneho tímu

Radiotherapy and Oncology 190 (2024) 109966

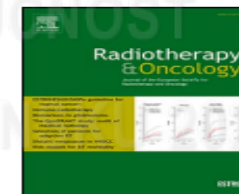


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Guidelines

ESTRO clinical practice guideline: Stereotactic body radiotherapy for spine metastases

M Guckenberger^{a,*}, N Andratschke^a, C Belka^{b,c,d}, D Bellut^e, F Cuccia^f, M Dahele^g,
RS Guninski^a, M Josipovic^{h,i}, P Mancosu^j, G Minniti^{k,s}, M Niyazi^t, U Ricardi^l,
P Munck af Rosenschold^m, A Sahgalⁿ, Y Tsang^o, WFAR Verbakel^p, F Alongi^{q,r}



- **Výber vhodných pacientov** – nie je prítomná instabilita (SINS<12), s minimálnou epidurálnou chorobou (Bilsky 0-1), max 3 priľahlé vertebrálne segmenty v ožarovanom objeme, dlhá predpokladaná dĺžka života

Nie, ak je symptomatická kompresia miechy alebo syndróm kaudy equiny

Kompresia miechy

- **Kompresia miechy** – 20% u pac. s karcinómom prsníka
 - Th stavce (65%), LS (25%), C (10%)
 - 20-35% multietážové postihnutie
- **Podozrenie na kompresiu miechy** - urgentné MR celej miechy, do 24 hod.
- **Potvrdená kompresia miechy** – definitívne začatie liečby do 24 hodín:
kortikoidy 16 mg iv, pokračuje p.o. rovnaká dávka 10-14 dní + PPI
- Urgentný chirurg.výkon - <48 hod. paraplégia, ≥ 3 mes. dĺžka života – po OP rádioterapia (10 fr á 3 Gy)
- **Pacienti nevhodní na operáciu** – RT – frakcionácia podľa stavu – 1x 8-10 Gy, 5x4 Gy, 10x3 Gy, 20x2 Gy (SBRT sa neodporúča)

Riziko patologickej fraktúry

- **Patologická fraktúra** – 1,6-13% pac

- dlhé kosti, acetabulum, stavce

Riziko patolog. fraktury (dlhé kosti) – Mirelsove skóre – lokalizácia, rozsah postihnutia kosti, typ metastázy (lytická, sklerotická), stupeň bolesti – najväčšia prediktívna hodnota pre femur



Skóre	Riziko fraktury	Odporúčanie
≤7	0-4%	rádioterapia
8	15%	Zváženie profylakt.fixácie
≥9	>33%	Indikovaná profylaktická fixácia

Riziko patologickej fraktury

- **Prediktor patolog. fraktury** je dĺžka metastázy v dlhej kosti 30 mm, lokalizovaná peritrochantericky, poškodenie viac ako 50% obvodu kortikalis
- **Preventívne ožiarenie** s cieľom rekalifikácie kosti môže zabrániť frakture
- Rekalifikácia a stabilizácia – viditeľná na rtg 6 – 12 týždňov po RT
- **Pooperačná rádioterapia** – zabránenie rastu tumoru, znižuje nutnosť druhej operácie (2% vs 15%) a zvyšuje navrátenie normálnej funkcie (53% vs 11,5%), interval od OP 1-2 týždne
- **Rôzne frakcionačné schémy** – 1x8 Gy, 5x4 Gy, 10x3 Gy s porovnateľným výsledkom

Kazuistika – ožarovanie komplikovanej mts kosti

- 23.4.2020: QE+EA I.sin , hist: tumor veľk. 19x17 mm, IDC G2, ER 90%, PR 80-90%, Ki67 25-30% - Luminal B podtyp, 5/10 +, perinodálna propagácia
- Uzavreté ako pT1cN2aM0...št. IIIA
- 12.5.2020 - zahájená CHT 4xAC, 4xTaxotere +CFA
- 11-12/2020 adj. RT - ľavý prsník + drenáž, Letrozol 2,5 mg/d - plán 5-10 rokov
- Koncom roka 2023 bolesti hlavy, s vyžarovaním do ucha

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

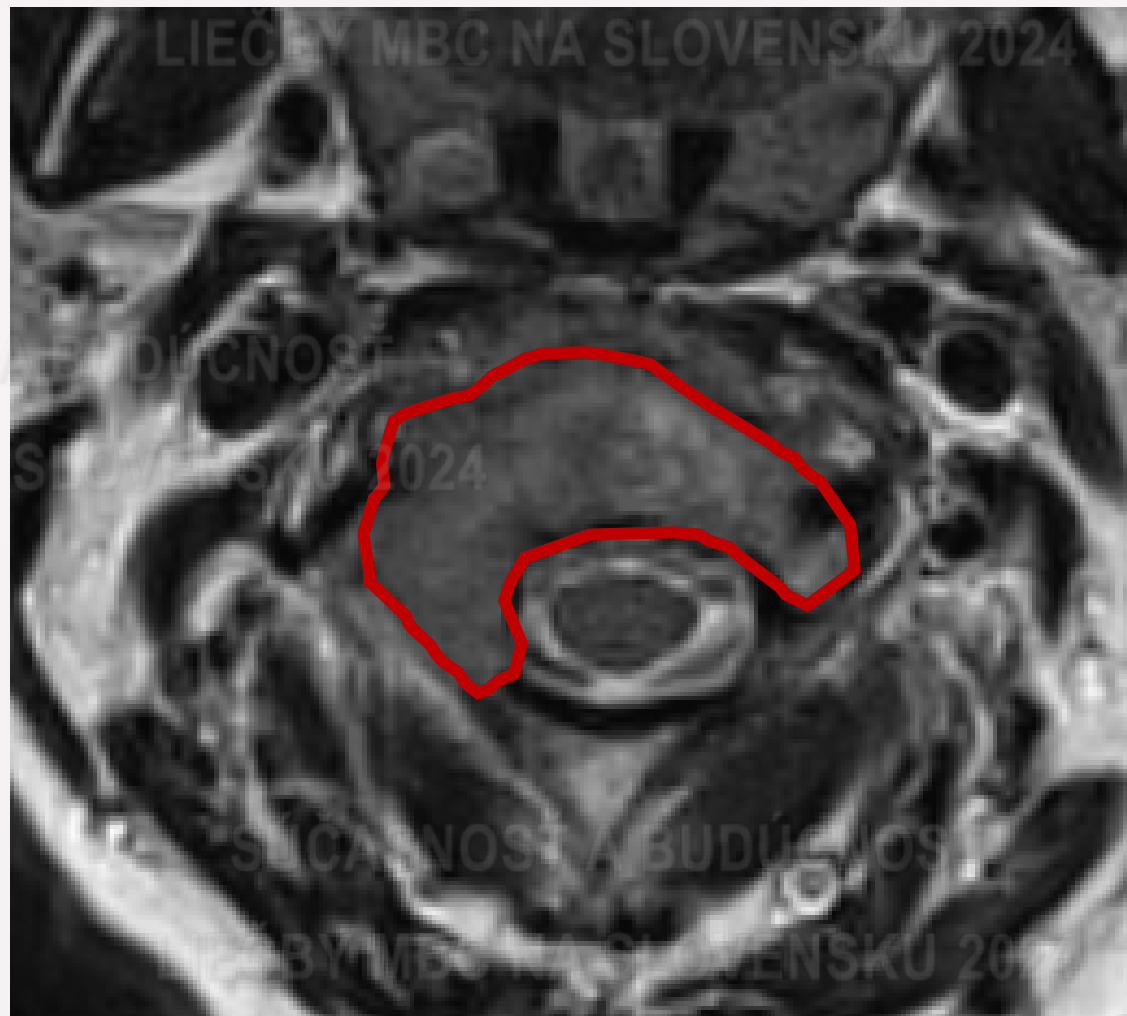
- **MRI 1/24**

MTS v C2 - extenduje z tela stavca do dens aj do oboch oblúkov, výraznejšie vpravo, kde aj s extraoseálnou propagáciou - laterálne paravertebrálne, intraspinálne, s incip. stenotizáciou spin. kanála a stenózou prav. neuroforamenu s kompresiou radixu C2 I.x.

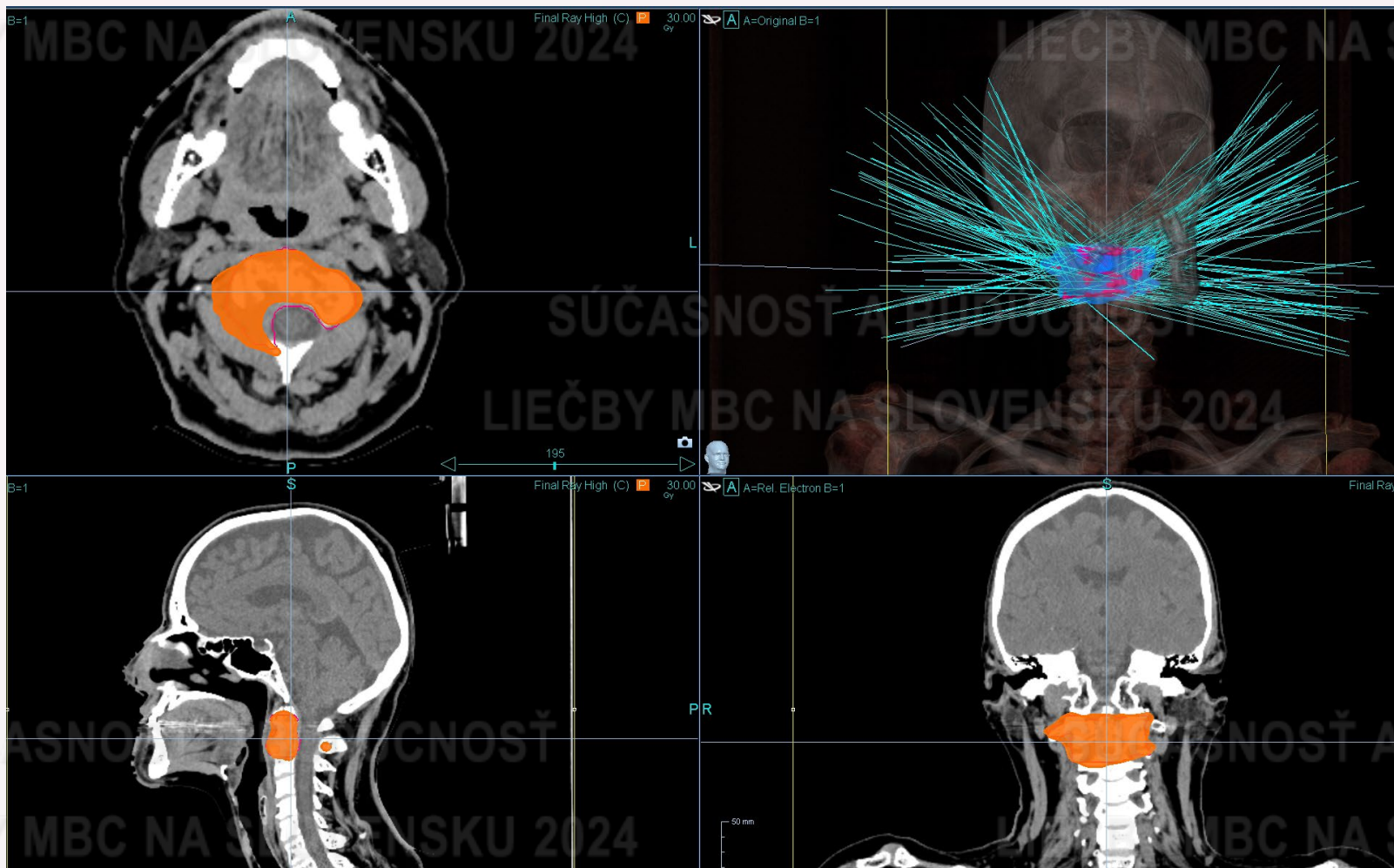
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024



29.1.24-7.2.24 SBRT, Cyberknife, 6FF, 5fr á 6 Gy, na 76,4% izodózu



Od 1/24 fulvestrant, od 2/24 abemaciclib, denosumab

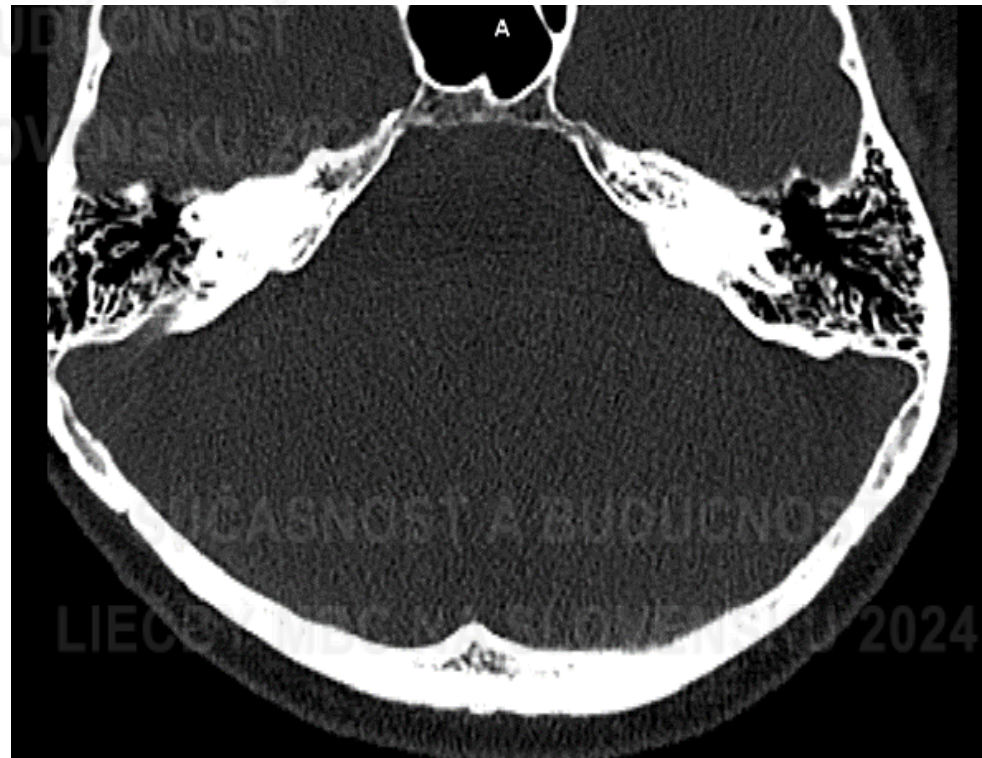
- **CT 03/24**

Lytické ložisko v oblúku stavca C2 vpravo s mäkkotkanivovou komponentou veľkosti cca 23 x 20mm, s extenziou do tela a dens axis a miernou propagáciou do spin. kanála, začínajúca osifikácia



- **CT 09/24**

Pribudla osifikácia pravého pedikla s jeho zhrubnutím a stenózou pravého neuroforamen, zvýraznila sa osifikácia dorzálnej hrany tela. Mäkkotkanivová komponenta v kontakte na miechu v segmentoch C1-C2/3 v parciálnej regresii



SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

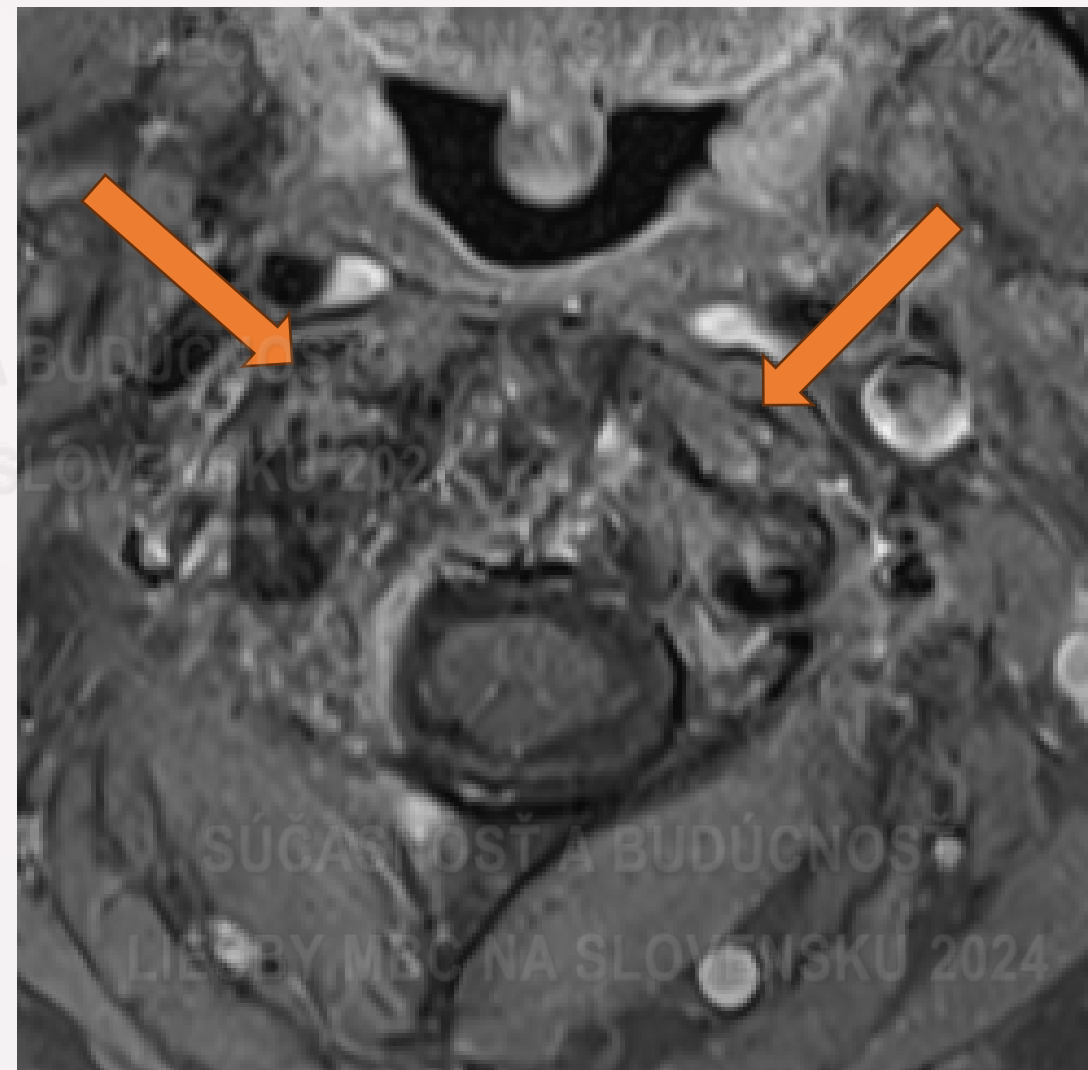
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

- **MR 9/24**
- Telo stavca C2, dens axis ako aj laterálnej časti oblúku bilat. (viac vpravo) sú s prestavbou kostnej drene, regresia edému kostnej drene a extraoseálnej komponenty, spinálny kanál je voľný

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ



Záver

- Rádioterapia je **efektívny spôsob** liečby kostných metastáz
- **Prevenca kostných „príhod“** je jedným z cieľov paliatívnej rádioterapie
- Spôsob RT, dávku volíme podľa prognózy pacientky, celkového stavu, cieľa liečby
- **Oligomestatické ochorenie** – SBRT štandardom v liečbe
(ESTRO/ESMO/ASTRO/ASCO/CARO/NCCN/NHS/RANCZR)
- **Jednorazové ožiarenie** dávkou 8 Gy poskytne rýchlu a adekvátnu úľavu od bolesti
- Rádioterapia by mala začať **čo najskôr**

Ďakujem za pozornosť

- Oddelenie radiačnej onkológie
- Nemocnica Bory
- Ivana Kadlečíka 2, Bratislava
- radionko.ambulancia.bh@pentahospitals.com
- margita.pobijakova@pentahospitals.com

