

1. Tytuł pracy:

Ocena wartości prognostycznej wybranych parametrów klinicznych i fizycznych u chorych poddanych radiochirurgii lub hipofrakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej CyberKnife® z powodu przerzutów do mózgu

2. Słowa kluczowe:

przerzuty do mózgowia, radiochirurgia, hipofrakcjonowana radioterapia stereotaktyczna, CyberKnife®, wskaźnik prognostyczny

3. Streszczenie:

Cel

Celem pracy jest analiza wyników leczenia przerzutów do mózgowia za pomocą napromieniania techniką stereotaktyczną z wykorzystaniem urządzenia CyberKnife®. Szczegółowe cele obejmują identyfikację czynników predykcyjnych i prognostycznych, walidację istniejących indeksów prognostycznych, ocenę efektów napromieniania mnogich zmian, bezpieczeństwa i skuteczności powtarzanych zabiegów radiochirurgicznych oraz zbadanie związku pomiędzy wyjściową objętością napromienianych przerzutów a prawdopodobieństwem wyleczenia miejscowego i długością przeżycia całkowitego.

Material

Retrospektywna analiza 142 chorych leczonych kolejno w latach 2011 – 2015 z wykorzystaniem radiochirurgii lub hipofrakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej CyberKnife® z powodu przerzutów do mózgowia. Średnia wieku była równa 58 lat (zakres: 29 – 84 lata), wszyscy chorzy byli w dobrym stanie ogólnym. U 37,3% chorych ogniskiem pierwotnym był rak płuca, u 26,1% – rak piersi, u 8,5% – rak nerki. W 56,4% przypadków napromieniano pojedynczą zmianę w mózgowiu, w 22,1% – 2 zmiany. Maksymalna liczba przerzutów leczonych u jednego chorego to 9 zmian. Sumaryczna objętość wszystkich przerzutów w mózgowiu u jednego pacjenta wahała się od 0,06 ml do 63,96 ml (średnia – 10,29 ml, mediana – 5,34 ml). Leczenie przerzutów do mózgowia z wykorzystaniem radioterapii stereotaktycznej było przeprowadzone co najmniej dwa razy u 39 chorych. Wizyty kontrolne wraz z wykonywaniem badań obrazowych OUN celem oceny efektów leczenia przeprowadzono u 69 pacjentów (48,9%), ocena kontroli miejscowej objęła 133 napromieniane zmiany (49,3%).

Metody

Oceniano długość przeżycia całkowitego (OS) oraz czas wolny od progresji. Czas przeżycia oraz rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych analizowano w zależności od parametrów o uznanej i potencjalnej wartości prognostycznej i predykcyjnej – m.in. stanu ogólnego chorych, liczby zmian przerzutowych w mózgowiu, całkowitej objętości nowotworu w ośrodkowym układzie nerwowym, liczby frakcji. Podjęto również próbę oceny wartości prognostycznej w populacji polskiej, systemów oceny rokowania

chorych z przerzutami do mózgowia, takich jak: RPA, BSBM, SIR, GGS, GPA, ds-GPA oraz RADES. Do oceny związku badanych zmiennych z długością przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji zastosowano estymację Kaplana-Meiera. Potencjalne czynniki prognostyczne były poddawane analizie jednoczynnikowej z wykorzystaniem testu log-rank. Zmienne, które w analizie jednoczynnikowej miały statystycznie znamienne związki z długością przeżycia całkowitego lub z kontrolą miejscową, zostały zwalidowane w analizie wieloczynnikowej z wykorzystaniem metody regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. Wyniki analizy regresji weryfikowano z wykorzystaniem metod samowspornych (bootstrap), a włączone do modelu zmienne wykorzystano do zaprojektowania nowego wskaźnika prognostycznego. Wartość $p < 0,05$ była uznana za znamienne statystycznie.

Wyniki

Mediana okresu obserwacji wynosiła 38,2 mies. Mediana przeżycia całkowitego była równa 8 miesięcy. Mediana czasu do progresji napromienianych zmian była równa 16,1 miesiąca. Czas do progresji napromienianych zmian nie miał związku ani ze schematem przeprowadzonego leczenia ($p = 0,93$), ani z dołączeniem napromieniania całego mózgowia (WBRT) do terapii ($p = 0,18$). Długość OS nie była związana z zastosowanym schematem frakcjonowania ($p = 0,41$). Znamienne statystycznie dłużej żyli chorzy bez przerzutów poza ośrodkowym układem nerwowym ($p = 0,0085$) oraz w lepszym stanie ogólnym ($p = 0,00063$). Zastosowanie WBRT oraz wdrożenie leczenia systemowego nie miało związku z długością przeżycia całkowitego (odpowiednio $p = 0,67$ oraz $p = 0,87$). Znamienne statystycznie dłuższe OS było obserwowane u chorych z pojedynczą zmianą w mózgowiu ($p = 0,013$). Zarówno większa całkowita objętość guzów, jak i większa objętość największej zmiany w mózgowiu wiązały się z krótszym przeżyciem całkowitym (odpowiednio $p = 0,0066$ oraz $p = 0,018$). W analizie wieloczynnikowej potwierdzono znamienność statystyczną czterech parametrów: liczby zmian w mózgowiu ($p = 0,019$), stanu ogólnego chorych ($p = 0,000068$), obecności przerzutów pozaczaszkowych ($p = 0,0017$) oraz objętości największego przerzutu w mózgowiu ($p = 0,0037$). Na podstawie otrzymanych wyników zaprojektowano nowy wskaźnik prognostyczny (CPI – Comprehensive Prognostic Index). Przeżycie chorych różniło się w sposób znamienne statystycznie w zależności od wartości każdego z ocenianych wskaźników prognostycznych. Dłuższe przeżycie całkowite było obserwowane w grupie pacjentów leczonych co najmniej dwukrotnie z wykorzystaniem radioterapii stereotaktycznej w porównaniu do chorych leczonych jednokrotnie ($p = 0,00000$). Wśród 69 chorych, u których wykonano kontrolne badania obrazowe po leczeniu CyberKnife®, martwica popromienna została opisana u 7,2%.

Wnioski

Hipofrakcjonowana radioterapia stereotaktyczna w leczeniu przerzutów do mózgowia jest równie skuteczna jak radiochirurgia stereotaktyczna. Istniejące skale prognostyczne mogą być stosowane w polskiej populacji chorych z rozsiewem do mózgowia. Powtarzanie zabiegów radioterapii stereotaktycznej w obrębie mózgowia jest bezpieczne i skuteczne. Uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w toku dalszych badań na większej grupie chorych.