

Radioterapija sekundarnih tumorjev jeter

Radiotherapy of secondary liver cancer

Ivica Ratoša¹, Jasna But Hadžić¹

¹Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Luublana

POVZETEK

Sekundarni tumorji jeter, med njimi zasevki tumorjev gastro-intestinalnega trakta, raka dojke in pljuč pogosto povzročajo simptome, ki niso obvladljivi s sistemskim zdravljenjem. V primeru difuznih jetrnih zasevkov lahko z obsevanjem celotnih jeter hitro, učinkovito in z majhnimi stroški dosežemo dobro paliacijo simptomov z blagimi neželenimi učinki. Ko je zasevkov manj in je tudi obseg bolezni v telesu manjši, lahko pri izbranih bolnikih z dodatnim lokalnim (ablativnim) zdravljenjem jetrnih zasevkov dosežemo izboljšanje časa do progressa bolezni in celokupnega preživetja. V nadaljevanju prispevka sta opisana radiacijska poškodba jeter in obsevanje jeter z različnimi radio-terapevtskimi tehnikami, med katerimi izberemo najustreznejšo glede na obseg bolezni, velikost jetrnih zasevkov, simptome, laboratorijske izvide in stanje zmogljivosti bolnika.

Ključne besede: jetrni zasevki, radiacijska poškodba jeter, paliativno obsevanje

ABSTRACT

Liver is commonly involved in a metastatic setting of gastrointestinal, lung and breast cancers. Symptoms of liver metastases are rarely mitigated by systemic (palliative) treatments only. Whole or partial liver radiotherapy is a cost-effective treatment option with minimal treatment toxicity to offer the mitigation of symptoms to patients with diffuse liver metastatic involvement. This treatment approach is different (and sometimes with curative intent) for selected patients with a lower tumour burden and an oligo-metastatic disease. Local ablative treatments of limited number and size of liver metastases show improvements in local control of the tumour, disease-free survival and overall survival. This article describes radiation induced liver disease and different radiation therapy approaches that can be chosen while taking into account the burden of the disease, size and number of liver metastases, symptoms, laboratory tests, possibilities of other local treatments and the clinical performance status of the patient.

Key words: metastatic liver cancer, radiation-induced liver disease, palliative radiotherapy

UVOD

V jetra pogosto zasevajo solidni tumorji, med njimi raki debelega črevesa in danke, trebušne slinavke, pljučni rak in rak dojke (1). Patohistološko prevladujejo zasevki žleznega raka, sledijo zasevki ploščatoceličnega raka in nevroendokrinih tumorjev (2).

Jetrne zasevke, čeprav pogosto povzročajo neugodne simptome, obsevamo redkeje kot zasevke drugih organov, npr. v področju kosti, pljuč in centralnega živčnega sistema. Razlog je najverjetneje v neutemeljenem strahu pred radiacijsko poškodbo jeter. Visokodozno obsevanje primarnih in sekundarnih jetrnih tumorjev namreč omejuje toleranca jetrnega parenhima za ionizirajoče sevanje z možnostjo razvoja jetrne bolezni (angl. *radiation induced liver disease*, RILD), včasih imenovane tudi radiacijski hepatitis (3).

V grobem obstajata dva različna scenarija, kjer lahko radioterapijo uporabimo kot eno izmed učinkovitih lokalnih metod za zdravljenje jetrnih zasevkov. V primeru napredovale bolezni s številnimi jetrnimi zasevki z obsevanjem omogočimo lajšanje bolečine, odpravo obstruktivnih simptomov in izboljšamo kakovost življenja (1, 4). Ko je obseg razsejane bolezni manjši (zajeta do dva organa z manjšim (≤ 5) skupnim številom zasevkov) pa govorimo o t. i. oligo-metastatski bolezni, kjer lahko

z dodatnim lokalnim (ablativnim) zdravljenjem jetrnih zasevkov pri izbranih bolnikih dosežemo izboljšanje časa do progressa bolezni in celokupnega preživetja (5–7).

V primeru razširjene bolezni je bolnik glede na izvor primarnega tumorja in njegove patohistološke značilnosti zdravljen predvsem s sistemsko (paliativno) terapijo, vendar je njen vpliv na izboljšanje simptomov jetrnih zasevkov nezadovoljiv (8). Predvsem lokalna terapija lahko v teh primerih lajša simptome, izboljša kakovost življenja in pri izbranih bolnikih tudi stopnjo celokupnega preživetja (7, 9).

LOKALNO ZDRAVLJENJE JETRNH ZASEVKOV

Pri manjšem številu jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke se odločimo predvsem za kirurško zdravljenje, ki tretjini bolnikom omogoča dolgotrajno preživetje. Celokupno 5-letno preživetje tako zdravljenih bolnikov je 25–47 %, po operaciji solitarnega zasevka pa lahko do 70 %. Vendar pa je samo 10–25 % bolnikov z oligometastazami v jetrih primernih za kirurški poseg (1, 10–12).

Pri raku dojke je bilo doslej objavljenih le nekaj manjših raziskav operativnega zdravljenja jetrnih zasevkov in jasnih priporočil

ni na voljo. Resekcija jeter pri neizbranih bolnicah z rakom dojke verjetno ne vpliva na podaljšanje preživetja, vendar lahko omogoča, da je bolnica dlje časa brez citostatskega sistematskega zdravljenja (13). Stopnji 3letnega in 5letnega preživetja po kirurški odstranitvi jetrnih zasevkov znašata 49–68 % in 27–53 % (13). V nedavno objavljenem sistematskem pregledu 43 raziskav operativnega zdravljenja jetrnih zasevkov, ki so vključili 1.686 bolnic z rakom dojke, so Yoo s sod. pri izbranih bolnicah ugotovili daljša celokupna preživetja s kombiniranim zdravljenjem (operacija in kemoterapija) v primerjavi zgolj s kemoterapijo (srednja 1-letna, 3-letna in 5-letna preživetja so bila 90 %, 56 % in 37 %) (7).

Operacija jetrnih zasevkov je lahko neizvedljiva zaradi preobsežne bolezni v drugih organih telesa, tehnično inoperabilnem tumorju, nezadostnem zdravem volumnu jeter, ki bi ostal po resekciji, slabše jetrne funkcije po kemoterapiji ali zaradi pomembnih pridruženih bolezni bolnika (1).

Lokalno zdravljenje jetrnih zasevkov je poleg klasične operacije možno še z naslednjimi tehnikami:

- transkatetrsko (kemo) embolizacijo (angl. *percutaneous transarterial embolization*, TACE) s citostatiki, s polimeri, ki vsebujejo citostatike, ali drugimi učinkovinami;
- radio-embolizacijo (angl. *selective internal radiation therapy*, SIRT) z mikrosferami β -sevalca ^{90}Y trium, ki ima omejen doseg v tkivu;
- radio-frekventno ablacijo (angl. *radiofrequency ablation*, RFA);
- krioablacijo;
- pomočjo laserja inducirano termoterapijo (angl. *laser-induced interstitial thermotherapy*, LITT);
- ablacijo z mikrovalovi (angl. *microwave ablation*, MWA);
- infuzijo visokih doz citostatika v arterijo hepatiko (angl. *hepatic artery infusion*, HAI);
- notranjim obsevanjem (intraluminalna brahiradioterapija);
- zunanjim obsevanjem (konvencionalno ali tri-dimenzionalno konformno obsevanje ter stereotaktično obsevanje, SBRT) (12, 14, 15).

Podatki o primerjavi posameznih lokalnih zdravljenj izhajajo večinoma iz retrospektivnih serij manjšega števila bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke; podatkov iz prospektivnih randomiziranih raziskav pa žal ni. Obsevanje ima lahko nekaj prednosti pred ostalimi lokalnimi metodami, saj gre za neinvazivno in nebolečo tehniko, ki se opravlja ambulantno in brez anestezije. Tehnologija je dostopna in sami postopki - od priprave pred obsevanjem do obsevanja - potekajo relativno hitro.

Lokalna kontrola obsevanja s SBRT je v primerjavi s tehnikami RFA v večini raziskav primerljiva in znaša 67–92 % in 79–93 %, 2-letna stopnja preživetja pa je 30–62 % in 42–77 %. Tudi glede resnejših neželenih učinkov zdravljenja sta si tehniki najmanj enakovredni (SBRT < 1 % proti RFA 6–9 %) (12).

RADIACIJSKA POŠKODBA JETER (RILD)

Pri radiacijski poškodbi jeter gre za subakutno poškodbo, ki se razvije 2 do 8 tednov (lahko pa do 7 mesecev) po zaključeni radioterapiji (16, 17). Znaki in simptomi RILD so nespecifični. Klasična oblika se kaže z utrujenostjo, bolečinami v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, povečanimi jetri, ascitesom, brez zlatenice in izoliranim, vsaj 2-kratnim dvigom alkalne fosfataze ob sicer normalni ali samo blago povečani vrednosti transaminaz in/ali bilirubina (16). Če ima bolnik že od prej znano kronično jetrno bolezen, npr. cirozo ali virusni hepatitis, pa se lahko pojavita zlatenica in tudi več kot 5-kraten dvig vrednosti transaminaz (t. i. neklasična oblika RILD) (16, 18).

Diagnozo postavimo s pomočjo slikovne diagnostike (UZ, CT) in z izključitvijo drugih možnih vzrokov. Specifičnega zdravljenja ni, temveč je le simptomatsko - z diuretiki, kortikosteroidi, punkcijo ascitesa in z uravnavo motenj koagulacije (16). Simptomi se običajno popravijo postopoma znotraj štirih mesecev; možen je tudi smrtni izid (19).

Neposredni vzrok za poškodbo jetrnega parenhima predstavlja veno-okluzivna bolezen, ki jo najdemo v patohistološkem pregledu biopsije jeter in je opisana tako po standardnih obsevalnih odmerkih obsevanja kot tudi po ablativnem visokodoznem obsevanju jetrnih zasevkov (20, 21). Vzrok za kaskado dogodkov, ki privedejo do aktivacije koagulacijske poti z nastankom strdka, je najverjetneje v radiacijski poškodbi endotelija jetrnih sinusoidov in centralnih ven (16, 22).

Verjetnost pojava RILD je manj kot 5 % pri povprečni prejeti dozi na zdrava jetra (angl. Dmean) 30–32 Gy (s standardnim dnevnim obsevalnim odmerkom 2 Gy) in se poveča na 50 % pri Dmean 42 Gy (19). Pri obsevanju hepatocelularnega karcinoma ali predhodno kronično okvarjenih jeter pa se 5 % verjetnost RILD pojavi že pri Dmean 28 Gy (19).

Prehodna blaga okvara jetrnega parenhima (izjemoma tudi RILD) lahko nastane kot posledica obsevanja drugih tumorjev prebavnega trakta z visoko obsevalno dozo, kjer so jetra priležen organ (17).

Na pojav RILD vplivajo osnovna jetrna funkcija, morebitna predhodna jetrna ciroza, volumen obsevanega predela, višina dnevnega obsevalnega odmerka (večja verjetnost pri > 2,0 Gy dnevno) ter sočasna ali predhodna sistemska hepatotoksična kemoterapija (17, 19).

NIZKODOZNO OBSEVANJE CELIH JETER (KONVENCIONALNO OBSEVANJE)

V primerjavi s paliativnim obsevanjem kostnih ali možganskih zasevkov je obsevanje jeter zapostavljena metoda zdravljenja, čeprav učinkovita za izboljšanje simptomov bolečine, slabosti, bruhanja, anoreksije, nočnega potenja, zlatenice, laboratorijskih vrednosti jetrnih encimov, ascitesa in utrujenosti, ki so povezane z zasevki v jetrih (1, 23). Obsevanje celotnih jeter ne podaljša preživetja (24). Cilj obsevanja celotnih jeter z nizko obsevalno dozo, ki jo bolniki dobro prenašajo, je predvsem paliacija simptomov (23, 24).

Prvi podatki o neželenih učinkih obsevanja jeter izhajajo iz časov, ko so načrtovali obsevanje z usmeritvijo glede na kostne strukture in so v obsevalno polje zajeli večji predel jeter ali celoten organ. Ker je bila pojavnost RILD ob višjih obsevalnih dozah (Dmean \geq 33–35 Gy) večja, je bilo obsevanje jeter desetletja rezervirano le za paliacijo simptomov pri pešči bolnikov, pri katerih sistemska terapija ni bila uspešna (1). S sodobnimi obsevalnimi tehnikami pa se lahko izognemo simptomatski poškodbi jeter kljub višji celokupni dozi in dosežemo učinkovito paliacijo simptomov.

V pilotni raziskavi paliativne radioterapije jetrnih zasevkov skupine RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*), kjer so obsevali z odmerki 30 Gy / 15 frakcij, 25,6 Gy / 16 frakcij, 20 Gy / 10 frakcij in 21 Gy / 7 frakcij, so dosegli zmanjšanje bolečine pri 55 % obsevanih bolnikov, pri 40 % pa normalizacijo jetrnih encimov (4). Od neželenih učinkov je bila najpogostejša slabost (v 16 %), niso pa zabeležili primerov radiacijskega hepatitisa, radiacijske poškodbe pljuč ali nefritisa (4). Ingold s sod. so ugotovili 44 % verjetnost tveganja za RILD ob prejeti obsevalni dozi na celotna jetra \geq 35 Gy (25). V raziskavi RTOG 84–05 so bolnike z jetrnimi zasevki tumorjev gastrointestinalnega trakta razdelili v

skupine, kjer so na celotna jetra prejeli obsevalne doze 27 Gy, 30 Gy in 33 Gy, z obsevalnim odmerkom 1,5 Gy dvakrat dnevno. V skupini bolnikov, kjer so obsevali jetra do celokupne doze 33 Gy ali več, se je pozna obsevalna poškodba jeter pojavila pri 10 % bolnikov, kar je med drugim vplivalo tudi na začasen upad širšega zanimanja za zdravljenje sekundarnih tumorjev jeter z obsevanjem (26).

Posamezne raziskave obsevanja celotnih jeter z ali brez sistemske terapije so še naprej poročale o izboljšanju lokalnih simptomov z obsevanjem. Radioterapija je odpravila ali zmanjšala bolečine v 55–80 % (popolna odprava bolečine do 50 %), zmanjšala utrujenost v 20 %, zmanjšala stopnjo slabosti ali bruhanja v 49 % in v 25–90 % izboljšala splošno stanje zmogljivosti (23). Večina simptomov se je izboljšala znotraj enega meseca po začetku obsevanja (27).

V raziskavi Bydder s sod., kjer so celotna jetra obsevali z dozo 21 Gy v 7-dnevnih obsevalnih odmerkih, je bolečina večinoma popustila že nekaj dni po začetku obsevanja (srednji čas 1,7 tedna), najkasneje pa znotraj 6 tednov po začetku obsevanja. Srednji čas trajanja ublažitve simptomov je bil 13 tednov (28). V drugi raziskavi, z obsevalno dozo 10 Gy na celotna/delna jetra v dveh zaporednih dnevih po 5 Gy, so ugotavljali popolno ali delno zmanjšanje bolečine pri 54 % bolnikov, od tega je dve tretjini bolnikov navajalo izboljšanje po dveh tednih (29).

Pred odločitvijo o obsevanju celotnih jeter pretehtamo varnost obsevanja oziroma tveganje za nastanek RILD. Pri tem nam pomagajo ocena splošne klinične zmogljivosti bolnika, Child-Pugh ocena jetrne funkcije in laboratorijski testi: $INR \leq 3$, trombociti $> 25 \times 10^9/L$, jetrne transaminaze največ do njihove 3-kratne vrednosti (1). Child-Pugh razreda B ali C predstavlja višje tveganje za razvoj RILD že ob nizkih povprečnih obsevalnih dozah na celotna jetra (30). Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki prejemajo ali so pred kratkim prejeli sistemsko zdravljenje ali transarterijsko kemoembolizacijo (27).

Tveganje za pojav RILD je izjemno nizko, v kolikor je $D_{mean} < 31$ Gy z ali brez kemoterapije (19). V manjši raziskavi (33 bolnikov) so poročali o minimalni stopnji hematoloških neželenih učinkov in dobri toleranci bolnikov do sočasnega obsevanja celotnih jeter (celokupna doza za večino bolnikov 27,5–30 Gy, v dnevnih odmerkih po 1,5 do 2 Gy) in infuzijo 5-fluorouracila (31).

Za predpis kratkega obsevalnega režima (npr. 1 x 8 Gy ali 2 x 5 Gy) večjega volumna jeter se lahko odločimo pri bolnikih s slabšim splošnim stanjem zmogljivosti. Znotraj meseca dni lahko pričakujemo popolno izginotje ali popustitev bolečine pri okoli 50 % bolnikov. Z daljšim obsevalnim zdravljenjem, npr. 7 x 3 Gy (21 Gy) ali 15 x 2 Gy (30 Gy), predvidevamo izboljšanje simptomov tudi do 90 % bolnikov, zato ga predpišemo predvsem tistim z dobrim splošnim stanjem zmogljivosti in ohranjeno jetrno funkcijo (24).

Pripravo na obsevanje celotnih jeter lahko izvedemo na konvencionalnem simulatorju, kjer si z diaskopijo prikažemo celotna jetra, medtem ko samega tumorja ali zasevkov ne vidimo. Delno lahko ščitimo zdrava okolna tkiva (vsaj eno delujočo ledvico popolnoma zaščitimo). Izvedba obsevanja je enostavna z dvema opozitnima poljema. Bolniki lahko začnejo z obsevanjem že isti dan (4, 29). Zaradi preprečevanja postradiacijske slabosti se priporoča premedikacija z anitietetiki in/ali kortikosteroidi (1).

VISOKODOZNO TRI-DIMENZIONALNO KONFORMNO PALIATIVNO OBSEVANJE (OBSEVANJE PRIZADETEGA DELA JETER Z VISOKO DOZO)

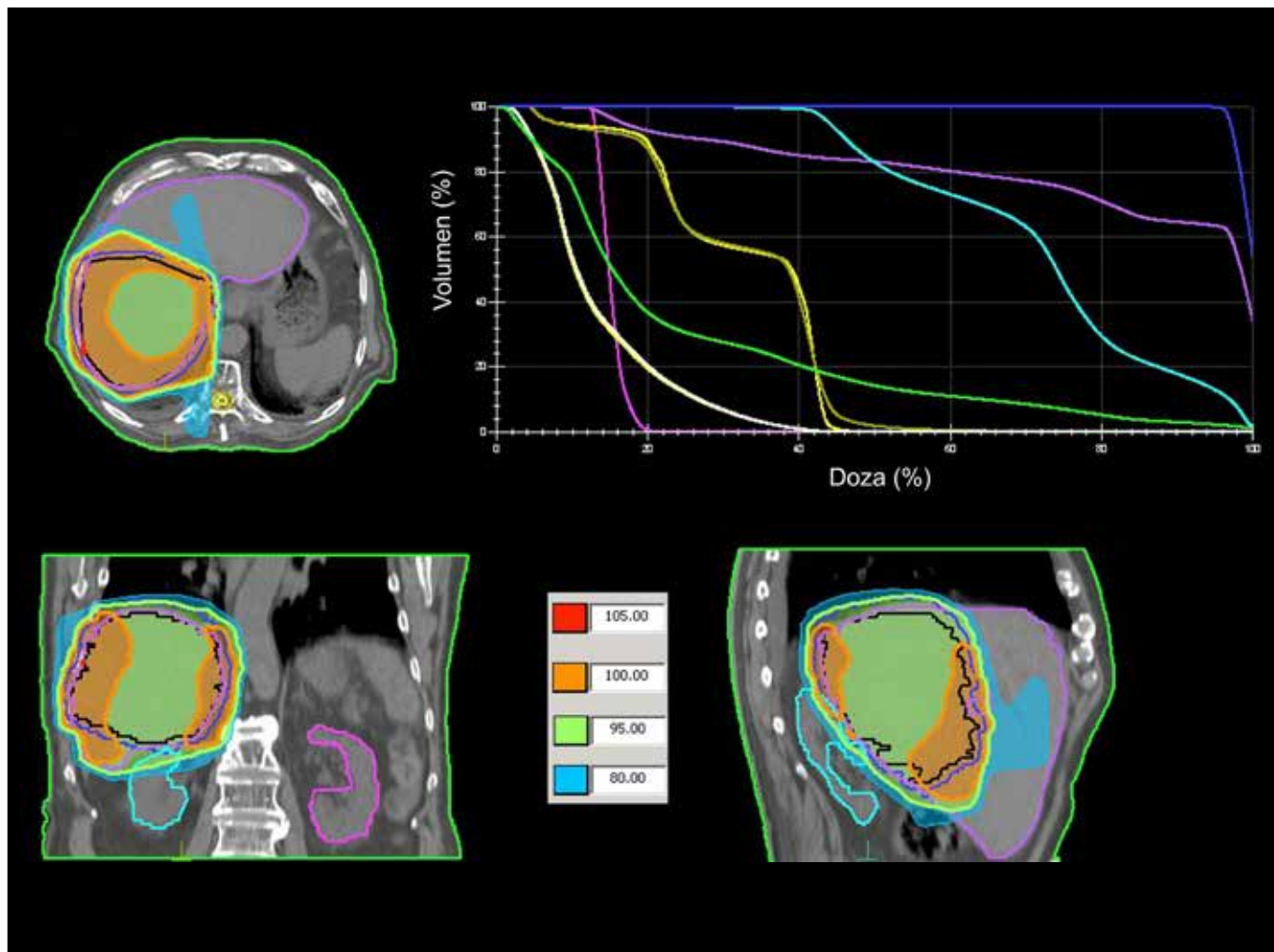
Visokodozno paliativno obsevanje jeter je primerno za bolnike v dobri splošni kondiciji in daljšo pričakovano življenjsko dobo, saj lahko dosežemo učinkovito in dolgotrajno paliacijo simptomov ter pri nekaterih bolnikih vplivamo na preživetje. Praviloma obsevamo bolnike brez sočasne kemoterapije.

Jetrni parenhim ima (radiobiološko) paralelno arhitekturo tkiva, zato lahko z višjimi dozami obsevamo posamezni predel jeter brez bistvenega vpliva na jetrno funkcijo ob ustreznem ščititju zdravega jetrnega parenhima. Jetra imajo namreč visoko regenerativno sposobnost, kar dokazujejo tudi podatki iz kirurških serij obsežnih hepatektomij, kjer so odstranili do 80 % jetrnega parenhima (16, 32).

Robertson s sod. so poročali, da lahko tretjina jeter prejme visoko obsevalno dozo do 72,6 Gy (1,5 Gy na odmerek, 2-krat dnevno), sočasno z infuzijo fluorodeoksiuridina v jetrno arterijo, z nizko stopnjo neželenih učinkov (33). Višja celokupna predpisana doza (> 60 Gy), z dnevnim obsevalnim odmerkom 1,5 Gy, je pri bolnikih s hepatobiliarnim rakom in zasevki raka debelega črevesa in danke povezana z boljšo stopnjo lokalne kontrole bolezni (> 50 % delni ali popolni odgovor), časom do progressa in celokupnega preživetja. Z višjo predpisano obsevalno dozo je možnih tudi več neželenih učinkov G3 (34).

Podatkov o sočasni kemoterapiji in konformnem obsevanju jetrnih zasevkov je malo - raziskave so večinoma retrospektivne, z majhnim številom vključenih bolnikov. Obsevalna doza 42 Gy (razpon 7,5 do 72 Gy), s sočasnim kapecitabinom zaradi zasevkov raka debelega črevesa in danke, je imela sprejemljivo stopnjo G2 neželenih učinkov: akutna diareja 29 %, slabost 47 %, bruhanje 6 %, utrujenost 29 %, sindrom roka - noga 7 % in nevtropenija 0 % (35).

Obsevamo s tri-dimenzionalno konformno tehniko (3D-CRT) ali intenzitetno moduliranim obsevanjem (IMRT). Obe tehniki sta visoko konformni, z IMRT pa lahko bolje ščitimo zdrava okolna tkiva pred visokimi obsevalnimi dozami (1). Obsevanje je načrtovano s pomočjo računalniške tomografije (CT). Po opravljenem CT-simulatorju potrebujemo nekaj dni za izdelavo obsevalnega načrta, ki ga pregledamo na vsaki posamezni CT-rezini in ocenimo delež predpisane doze, ki jo prejmejo posamezni zdravi organi s pomočjo dozno-volumskega histograma (slika 1). Tri-dimenzionalna konformna obsevanja prav tako omogočajo hiter paliativen učinek in so zaradi daljše priprave na obsevanje ter večinoma daljših obsevalnih režimov primerna za bolnike z dobrim stanjem zmogljivosti in prognozo.



Slika 1: Prikazan je obsevalni načrt visokodoznega obsevanja jetrnega zasevka z dozo 5 x 5 Gy. Šest mesecev po pooperativnem obsevanju raka želodca smo obsevali obsežno solitarno metastazo, ki je povzročala bolečine pod desnim rebrnim lokom. Tri tedne po obsevanju smo ugotavljali manj bolečine in izboljšanje laboratorijskih izvidov (upad LDH iz 25 na 9).

VISOKODOZNO ABLATIVNO OBSEVANJE JETER (SBRT)

Stereotaktična radioterapija (ang. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT), imenovana tudi visokodozno ablativno obsevanje ali obsevanje visoke natančnosti (ang. *stereotactic ablative radiotherapy* - SABR), je ne-invazivna, slikovno vodena oblika hipofrakcioniranega obsevanja, s katerim tumorsko tkivo prejme enega ali več zaporednih visokodoznih obsevalnih odmerkov (večinoma 1–5) (36).

Pri zasevkih raka debelega črevesa in danke je SBRT metoda izbire za bolnike, ki niso kandidati za operacijo ali imajo neresektibilne zasevke - je pa zaradi oligometastatske bolezni možno radikalno zdravljenje (37). S SBRT-tehniko se lahko doseže dobra stopnja 1-letne (67–100 %) in 2-letne lokalne kontrole (60–90 %), ob nizki stopnji neželenih učinkov (38, 39).

Visoka biološka ekvivalentna doza (angl. *biologically equivalent dose* - BED) napoveduje dobro lokalno kontrolo tumorja/zasevka. Odvisno od lege tumorja in bližnjih zdravih organov se priporoča celokupna obsevalna doza > 100 Gy BED (ekvivalentna doza v dnevni odmerkih po 2 Gy; EQD2: 83 Gy; $\alpha/\beta = 10$ Gy) (12). Lokalna kontrola s SBRT je lahko manjša ob večjih obsevalnih volumnih, ob predhodni sistemski kemoterapiji in je

odvisna od histologije. Zasevki raka dojke, pljučnega raka, raka trebušne slinavke in ploščatoceličnega raka zadnjika so npr. v primerjavi z zasevki raka debelega črevesa in danke bistveno bolj odzivni (manj radiorezistentni) na visokodozno ablativno zdravljenje, z 90–100 % dvo-letno verjetnostjo tumorske lokalne kontrole (40, 41).

Nemške smernice stereotaktičnega obsevanja jetrnih zasevkov v skupino bolnikov, ki imajo najugodnejšo prognozo s SBRT, uvrščajo zasevke raka debelega črevesa in danke ter raka dojke, brez zasevkov drugod po telesu, ki imajo ≤ 3 jetrne lezije z ≤ 6 cm največjega premera in so več kot 1,5 cm oddaljeni od drugih votlih organov, bolniki so brez ali le z minimalnim predhodnim citotatskim zdravljenjem, imajo dobro lokalno kontrolo primarnega tumorja, so v dobrem stanju zmogljivosti ter imajo pričakovano življenjsko dobo vsaj 6 mesecev ali več (12).

Neželeni učinki SBRT-jetrnih zasevkov so lahko utrujenost, pojav subfebrilne telesne temperature in vnetje želodčne sluznice (G1/G2). Redkeje privede do vnetja, razjede ali perforacije sluznice dvanajstnika. Ostale komplikacije so odvisne od lege zasevkov v jetrih (npr. radiacijska poškodba pljuč, ledvic, hrbtenjače in reber). Tveganje za RILD je zelo nizko (12).

Poleg primerne izbire bolnikov je za dober klinični izid pomembnih več korakov v celotnem procesu SBRT. Obsevanje je načrtovano s pomočjo CT z intravenskim kontrastom in zlitjem s planirnim MRI in PET CT, kar omogoča natančnejše vrisovanje tarčnega obsevalnega volumna. Velika pozornost je namenjena imobilizaciji bolnika med pripravo na obsevanje in med izvedbo obsevanja. Uporabljajo se tehnike, ki omogočajo nadzor dihanja/premikanja organov med obsevanjem. Verifikacija (preverjanje) pravilnosti obsevanja se izvaja s stereoskopskimi rentgenskimi žarki kilovoltnih energij, konično-žarčnim CT (CBCT) ali megavoltnim CT (42). S slikovno vodenim obsevanjem tako spremljamo premik tarče znotraj posameznega obsevalnega odmerka in med posameznimi obsevalnimi dnevi. S pomočjo implantiranih markerjev v bližino tumorja pred pripravo na obsevanje (UZ-vodena implantacija, izvede radiolog) in preverjanjem lege tumorja glede na markerje lahko še dodatno izboljšamo natančnost obsevanja (43, 44).

Izvedba SBRT jeter je možna na več načinov. Zajem slik s 4-dimenzionalnim CT (4DCT) z ali brez abdominalne kompresije omogoča določitev planirnega tarčnega volumna s pomočjo individualiziranih robov na osnovi lege tumorja v vseh respiratornih fazah, nato pa se bolnika obseva v normalnem prostem dihanju (42, 45). Obsevanje je možno tudi v globokem zadržanem vdihu (angl. deep inspiration breath hold - DIBH), z računalniško vodenimi sistemi, kot je npr. ABC (angl. Active Breathing Coordinator™, Elekta Oncology systems Ltd, Crawley, UK), vendar ta tehnika zahteva tudi dobro sodelovanje bolnika zaradi slikovne diagnostike in verifikacije obsevanja, ki se prav tako izvedeta v globokem vdihu (45). Drugi dve tehniki sta še metoda »sledenja tumorja« (angl. *real-time tracking*, npr. s sistemom *CyberKnife*) in obsevanje v določeni fazi dihanja (angl. *gating*) (45). SBRT je običajno načrtovana s 3D-CRT, z IMRT ali volumetrično modulirano ločno terapijo (VMAT).

ZAKLJUČEK

V primerjavi s paliativnim obsevanjem zasevkov v drugih organih je obsevanje jeter zapostavljeno, čeprav predstavlja učinkovito in poceni metodo za izboljšanje simptomov bolečine, slabosti, bruhanja, anoreksije, nočnega potenja, zlatenice, ascitesa in utrujenosti. Odnos do obsevanja jeter se je v zadnjih desetletjih spremenil, saj bolje razumemo toleranco jeter na ionizirajoče sevanje, sodobne obsevalne tehnike pa nam omogočajo natančnejše obsevanje manjšega ali večjega predela jeter z nizko stopnjo neželenih učinkov. Obsevanje jeter je: (1) učinkovito paliativno zdravljenje, (2) varno pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo, (3) ne-invazivna izbira radikalne (ablativne) terapije pri bolnikih, ki niso primerni za drugo vrsto lokalnega zdravljenja.

Optimalno je, da odločitev o najprimernejši vrsti zdravljenja bolnika z jetrnimi zasevki sprejme multidisciplinarni tim, ki vključuje (abdominalne) kirurge, specialiste internistične onkologije, onkologe radioterapevte in (interventne) radiologe.

LITERATURA:

- Dominello M, Bowers J, Zaki M, Konski A. Radiotherapy and radioembolization for liver metastases. *Ann Palliat Med* 2014; 3(2): 104–13.
- Centeno BA. Pathology of liver metastases. *Cancer Control* 2006; 13(1): 13–26.
- Tanguturi SK, Wo JY, Zhu AX, Dawson LA, Hong TS. Radiation Therapy for Liver Tumors: Ready for Inclusion in Guidelines? *Oncologist* 2014; 19(8): 868–79.
- Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, Griffin T, Hendrickson FR. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7(5): 587–91.
- Drazer MW, Salama JK, Hahn OM, Weichselbaum RR, Chmura SJ. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic breast cancer: a new standard of care, or a medical reversal in waiting? *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16(6): 625–32.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19(1): 59–71.
- Yoo TG, Cranshaw I, Broom R, Pandanaboyana S, Bartlett A. Systematic review of early and long-term outcome of liver resection for metastatic breast cancer: Is there a survival benefit? *Breast* 2017; 32: 162–72.
- Blazeby JM, Fayers P, Conroy T, Sezer O, Ramage J, Rees M, et al. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-LMC21 questionnaire for assessment of patient-reported outcomes during treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2009; 96(3): 291–8.
- Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A, Zogakis T, Allegra DP, Krasne R, et al. Long-term Survival After Radiofrequency Ablation of Complex Unresectable Liver Tumors. *Arch Surg* 2006; 141(6): 581.
- Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006; 45(7): 823–30.
- Aloia TA, Vauthey J-N, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary Colorectal Liver Metastasis. *Arch Surg* 2006; 141(5): 460.
- Sterzing F, Brunner TB, Ernst I, Baus WW, Greve B, Herfarth K, et al. Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: principles and practical guidelines of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(10): 872–81.
- Takemura N, Saiura A. Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Hepatol* 2017; 9(5): 242.
- Belinson S, Chopra R, Yang Y, Shankaran V, Aronson N. Report. Local Hepatic Therapies for Metastases to the Liver From Unresectable Colorectal Cancer. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
- Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(2): 153–60.
- Guha C, Kavanagh BD. Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21(4): 256–63.
- Benson R, Madan R, Kilambi R, Chander S. Radiation induced liver disease: A clinical update. *J Egypt Natl Canc Inst* 2016; 28(1): 7–11.
- Xu Z-Y, Liang S-X, Zhu J, Zhu X-D, Zhao J-D, Lu H-J, et al. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 189–95.
- Pan CC, Kavanagh BD, Dawson L a, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl): S94-100.

20. Reed GB, Cox AJ. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol* 1966; 48(4): 597–611.
21. Olsen CC, Welsh J, Kavanagh BD, Franklin W, McCarter M, Cardenes HR, et al. Microscopic and macroscopic tumor and parenchymal effects of liver stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(5): 1414–24.
22. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol* 1995; 31(5): 1237–48.
23. Choudhary S, Mitra S, Sharma MK, Khullar P, Saxena U. Resurrection of whole liver radiotherapy—A case report. *J Egypt Natl Canc Inst* 2017; pii: S1110-0362(17) 30001.
24. Høyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Méndez Romero A, Kavanagh B, et al. Radiotherapy for Liver Metastases: A Review of Evidence. *Int J Radiat Oncol* 2012; 82(3): 1047–57.
25. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93: 200–8.
26. Russell AH, Clyde C, Wasserman TH, Turner SS, Rotman M. Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(1): 117–23.
27. Soliman H, Ringash J, Jiang H, Singh K, Kim J, Dinniwell R, et al. Phase II Trial of Palliative Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3980–6.
28. Leibel SA, Pajak TF, Massullo V, Order SE, Komaki RU, Chang CH, et al. A comparison of misonidazole sensitized radiation therapy to radiation therapy alone for the palliation of hepatic metastases: Results of a radiation therapy oncology group randomized prospective trial. *Int J Radiat Oncol* 1987; 13(7): 1057–64.
29. Bydder S, Spry NA, Christie DRH, Roos D, Burmeister BH, Krawitz H, et al. A prospective trial of short-fractionation radiotherapy for the palliation of liver metastases. *Australas Radiol* 2003; 47(3): 284–8.
30. Liang S-X, Zhu X-D, Xu Z-Y, Zhu J, Zhao J-D, Lu H-J, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: The risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol* 2006; 65(2): 426–34.
31. Rotman M, Kuruvilla AM, Choi K, Bhutiani I, Aziz H, Rosenthal J, et al. Response of colo-rectal hepatic metastases to concomitant radiotherapy and intravenous infusion 5 fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(12): 2179–87.
32. Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am* 2002; 82(5): 1075–90, x–xi.
33. Robertson JM, Lawrence TS, Walker S, Kessler ML, Andrews JC, Ensminger WD. The treatment of colorectal liver metastases with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 1995 May 15 [cited 2017 Mar 23];32(2): 445–50.
34. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18(11): 2210–8.
35. Krishnan S, Lin EH, Gunn GB, Chandra A, Beddar AS, Briere TM, et al. Conformal Radiotherapy of the Dominant Liver Metastasis. *Am J Clin Oncol* 2006; 29(6): 562–7.
36. Kirkpatrick JP, Kelsey CR, Palta M, Cabrera AR, Salama JK, Patel P, et al. Stereotactic body radiotherapy: a critical review for nonradiation oncologists. *Cancer* 2014; 120(7): 942–54.
37. Elias D, Viganò L, Orsi F, Scorsetti M, Comito T, Lerut J, et al. New Perspectives in the Treatment of Colorectal Metastases. *Liver Cancer* 2016; 6(1): 90–98.
38. van der Pool AEM, Méndez Romero A, Wunderink W, Heijmen BJ, Levendag PC, Verhoef C, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97(3): 377–82.
39. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarria P, Fogliata A, Clerici E, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141(3): 543–53.
40. Klement RJ, Guckenberger M, Alheid H, Allgäuer M, Becker G, Blanck O, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic liver disease – Influence of pre-treatment chemotherapy and histology on local tumor control. *Radiation Oncol* 2017; pii: S0167-8140(17) 30038-5.
41. Ahmed KA, Caudell JJ, El-Haddad G, Berglund AE, Welsh EA, Yue B, et al. Radiosensitivity Differences Between Liver Metastases Based on Primary Histology Suggest Implications for Clinical Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol* 2016; 95(5): 1399–404.
42. Lo SS, Foote M, Siva S, Slotman BJ, Teh BS, Guckenberger M, et al. Technical know-how in stereotactic ablative radiotherapy (SABR). *J Med Radiat Sci* 2016; 63(1): 5–8.
43. Ge J, Santanam L, Noel C, Parikh PJ. Planning 4-dimensional computed tomography (4DCT) cannot adequately represent daily intrafractional motion of abdominal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(4): 999–1005.
44. Eccles C, Brock KK, Bissonnette J-P, Hawkins M, Dawson LA. Reproducibility of liver position using active breathing coordinator for liver cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2006; 64(3): 751–9.
45. Boda-Heggemann J, Knopf A-C, Simeonova A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al. DIBH (Deep Inspiratory Breath Hold)-based radiotherapy – a clinical review. *Int J Radiat Oncol* 2016; 1; 94(3): 478–92.