

STEREOTAKTIČNA RADIOTERAPIJA V OBRAVNAVI NAPREDOVALEGA RAKA LEDVIC

Uroš Smrdel

Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

Zasevki raka ledvic v centralno živčevje so razmeroma redki. Zasevki v centralnem živčevju so pogosto solitarni in tako dostopni lokalnemu zdravljenju. Zlati standard pri obravnavi solitarnih možganskih zasevkov predstavlja kirurška odstranitev. Le ta pušča posledice in zahteva določeno obdobje okrevanja. Bolniki s solitarnimi zasevki, ki imajo pridružene bolezni, niso primerni za zdravljenje s kirurgijo. Kot alternativo kirurškemu zdravljenju se uporabljajo stereotaktične tehnike obsevanja. Glede na dosedanje rezultate je uspeh zdravljenja s stereotaktičnimi tehnikami obsevanja enak kirurškemu zdravljenju. Kot eno odprtih vprašanj pa ostaja pri obeh načinih zdravljenja vprašanje dodatne regionalne terapije z obsevanjem celih možgan.

Pogostost pojavljanja možganskih zasevkov raka ledvic

Možganske metastaze se pojavljajo pri do 15 % bolnikov z rakom ledvic. Večinoma se možganske metastaze pojavljajo pri bolnikih, ki imajo prisotne tudi oddaljene zasevke zunaj lobanje; po raziskavi, opravljeni na UCLA, je kar 95 % bolnikov z možganskimi metastazami ledvičnega raka imelo metastaze tudi drugje. Vendar pa imajo lahko izbrani bolniki kljub temu dolgo preživetje. Glede na nizko pogostnost pojavljanja možganskih metastaz se presejanje pri asimptomatskih bolnikih ne izvaja.

Zdravljenje možganskih zasevkov

V zdravljenju možganskih metastaz se primarno uporabljajo kirurške in radioterapevtske tehnike. Zdravljenje z obsevanjem cele glave (Whole Brain Radiotherapy – WBRT) je najpogostejša metoda zdravljenja. Pred 40 leti je bila to praktično edina metoda zdravljenja možganskih metastaz. Pri bolezni, ki je lokalno obvladljiva in kjer je možnost daljšega preživetja, pa uporabljamo tudi stereotaktično radiokirurgijo in kirurško odstranitev.

Analiza preživetja je ugotovila, da so imeli bolniki, pri katerih je bila opravljena metastazektomija in niso imeli drugih zasevkov, občasno dolgo preživetje. To značilnost smo ugotavljali tudi na Onkološkem inštitutu pri bolnikih z možganskimi metastazami nedrobnoceličnega pljučnega raka.

Analize so nato identificirale skupino bolnikov z ugodno prognozo in tiste z neugodno. Glede na prognostične dejavnike so bolniki razdeljeni v tri skupine. Skupina 1 so bolniki z ugodno prognozo. Za njih je značilno, da so v dobrem stanju zmogljivosti (WHO \leq 2) in imajo kontrolirano bolezen zunaj CŽS. Skupina 2 so bolniki s srednjo prognozo, so v dobrem stanju zmogljivosti (WHO \leq 2), imajo pa druge neugodne dejavnike (nekontrolirana bolezen). Skupina 3 pa so bolniki s slabo prognozo, pri katerih je stanje zmogljivosti slabo (WHO $>$ 2). Poleg razvrščanja v skupine glede na rekurzivno particijsko analizo je pri posameznih tipih raka v uporabi še sistem razvrščanja v prognostične skupine (stopenjska prognostična ocena – SPO), ki je za bolezen specifičen in pri bolnikih s karcinomom ledvic poleg stanja zmogljivosti upošteva še število kostnih metastaz.

Tabela 1: Preživetje bolnikov z možganskimi metastazami raka ledvic glede na prognostične dejavnike (povzeto po Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol 2011.)

prognostični dejavnik	točkovanje			skupaj
	0	1	2	
KPS	<70	70–80	90–100	
št. kostnih metastaz	>3	2–3	2	

Srednje preživetje glede na točke (mesece): 0–1.0 = 3.3; 1.5–2.0 = 7.3; 2.5–3.0 = 11.3; 3.5–4.0 = 14.8

Na podlagi teh ocen sklepamo, da imajo bolniki v skupini 1 in nekateri bolniki v skupini 2 boljše preživetje in je zato upravičeno bolj agresivno zdravljenje.

Tako pri bolnikih z eno samo ali občasno z dvema ali tremi metastazami kot metoda izbora ostaja kirurška odstranitev. Stereotaktično radiokirurgijo lahko uporabljamo namesto kirurške odstranitve pri bolnikih z manjšo metastazo, pri kirurško nedostopni metastazi, če zaradi kakršnih koli drugih razlogov bolnik sicer operabilno metastazo v drugače dobrem stanju zmogljivosti ni primeren za operativno zdravljenje oziroma če si ne želi operativnega zdravljenja. Pri bolnikih s slabimi prognostičnimi dejavniki uporabljamo za zdravljenje WBRT, ki ga lahko uporabljamo tudi po lokalnem zdravljenju.

Občasno bolniki z možganskimi metastazami tudi pri raku ledvic niso primerni za nobeno specifično onkološko zdravljenje. To so predvsem bolniki v stanju zmogljivosti WHO 3–4, s številnimi metastazami, pri katerih ni bilo odziva na kortikosteroidno terapijo. V takem primeru je indicirana simptomatska in podporna terapija.

Stereotaktična radiokirurgija

Metodo stereotaktične radiokirurgije je prvi opisal švedski nevrokirurg Lars Leksell. Leksell je pri zdravljenju najprej uporabljal že prej obstoječi stere-

otaktični okvir in rentgenski obsevalni aparat. Kasneje pa je sestavljal tako imenovani »gama nož«, kjer je s kovergenco številnih kobaltovih virov lahko usmeril ionizirajoče sevanje v globino možgan. Z razvojem obsevalnih naprav in povečanjem računske moči računalnikov se je pričela uporaba prilagojenih konvencionalnih linearnih pospeševalnikov za stereotaktično radiokirurgijo, ki sta jih v zadnjem času dopolnila še »cyber kife« – linearni pospeševalnik na robotski roki in robotski sistem Novalis ExactTrac.

Stereotaktična radiokirurgija se v prvi vrsti uporablja pri zdravljenju možganskih metastaz solidnih tumorjev z izjemo drobnoceličnega pljučnega raka, pri zdravljenju arteriovenskih nepravilnosti in tumorjev cerebelopontinega kota.

Ene pogostejše obsevanih metastaz solidnih tumorjev so možganske metastaze raka ledvic.

Pri obravnavi možganskih metastaz je po ugotovitvi le teh naslednji korak določitev primernosti bolnika za postopek. Določitev primernosti poteka na podlagi diagnoze primarnega tumorja, določitve razreda RPA in števila oziroma velikosti možganskih metastaz. Glede na diagnozo za SRS niso primerni bolniki z metastazami limfomov in bolniki z drobnoceličnim pljučnim rakom, ker je verjetnost oligometastatske bolezni pri njih majhna in je zdravljenje izbiro WBRT. Ravno tako niso primerni bolniki z večjim (>3) številom možganskih metastaz in bolniki, kjer je skupni premer možganskih metastaz večji od 3,5 cm, pri teh lahko pride v poštev hipofrakcionirana stereotaktična radioterapija.

Pri odločitvi glede stereotaktične radiokirurgije pa ima lokalizacija metastaz manj pomembno vlogo, saj lahko postopek varno opravimo tudi pri lezijah v področjih, odgovornih za govor, kakor tudi v predelu možganskega debla.

Zdravljenje možganskih metastaz raka ledvic

Shuch je s sodelavci pregledal bolnike, zdravljenega zaradi raka ledvic, in pri 7,5 % bolnikov odkril možganske metastaze. Od teh jih je 68 % imelo eno možgansko metastazo. Njihova velikost je bila od 2 mm do 4 cm. Od teh bolnikov jih je 95 % prejelo zdravljenje, pri večjih tumorjih je bilo pogostejše operativno zdravljenje ($p = 0,001$), 55,7 % bolnikov pa je med zdravljenjem prejelo tudi stereotaktično radiokirurgijo – ali kot edino zdravljenje ali pa dodatno po operativnem zdravljenju.

Glede na smernice NCCN za zdravljenje raka ledvic je pri bolnikih z eno možgansko metastazo in kontrolirano boleznijo zunaj možgan indicirano zdravljenje z operacijo. Kot alternativo pa NCCN predlaga stereotaktično radiokirurgijo.

Glede na druga poročila je stereotaktična radiokirurgija omejenega števila možganskih metastaz raka ledvice glede lokalne kontrole primerljiva s kirurškim zdravljenjem in dosega do 96-% lokalno kontrolo.

Postavlja se le vprašanje dodatka obsevanja celih možganov po stereotaktični radiokirurgiji, kjer kljub vrsti študij konsenz še ni dosežen in so rezultati še kontradiktorni.

Stereotaktična radiokirurgija pri raku ledvic na Onkološem inštitutu

Na Onkološkem inštitutu smo prvo stereotaktično radiokirurgijo opravili pri bolnici z eno metastazo raka ledvic že konec devetdesetih let. Postopek je bil opravljen na linearnem pospeševalniku, ki je bil takrat v uporabi za standardna obsevanja. Inž. Casar je s sodelavci takrat razvil hišno opremo za stereotaksijo. Postopek pa sta izvedla dr. Strojani in dr. Vodnik Cerar. Bolnica je od tedaj še vedno brez ponovitve bolezni.

Zdravljenje z radiokirurgijo je nato v Sloveniji zamrlo, ponovno pa se je pričelo z nakupom novega pospeševalnika in stereotaktične opreme v letu 2007 in nato v 2010.

Bolniki

Od leta 2007 do konca 2012 smo opravili 142 stereotaktičnih in slikovno vodenih postopkov. Do leta 2011 večinoma z uporabo stereotaktičnega okvirja in kocke, po tem pa slikovno vodeno radiokirurgijo brez uporabe okvirja. Narastlo pa je tudi število frakcioniranih stereotaktičnih obsevanj.

Rezultati in razpravljanje

Pri vseh postopkih je srednje preživetje 19 mesecev (vključene benigne bolezni, recidivni gliomi), pri radiokirurgiji zaradi možganskih metastaz pa je bilo srednje preživetje 10 mesecev (SD dva meseca).

S stereotaktično radiokirurgijo smo zdravili 62 bolnikov z metastazami solidnih tumorjev v možganih. Najpogostejše lokalizacije pri zdravljenju s stereotaktično radiokirurgijo so bile ca. dojk, pljuč in ledvic ($n = 16, 16, 14$). Glede na razred RPA je bilo 35 bolnikov v razredu 2 (dobro splošno stanje, prisotna aktivna bolezen zunaj CŽS), 20 v razredu 1 (dobro splošno stanje, bolezen samo v CŽS), kar 7 bolnikov pa je bilo v razredu 3. Razlika v srednjem preživetju med razredi je statistično pomembna ($p < 0,05$) (slika 1: Preživetje bolnikov z možganskimi metastazami solidnih tumorjev v odvisnosti od razreda RPA).

Čeprav imajo od treh najpogostejših primarnih tumorjev, katerih metastaze smo zdravili s stereotaktično radiokirurgijo, metastaze raka ledvic najslabše preživetje (ledvica šest mesecev, pljuča osem, dojka 16), pa razlika ni statistično signifikantna (Slika 2: Preživetje glede na primarni tumor).

Vzrok za krajše preživetje bolnikov v naši skupini bi seveda lahko bilo izhodno slabše stanje bolnikov. Po primerjavi razredov RPA vidimo, da od 16 bolnic z rakom dojk nobena ni bila v razredu 3, od bolnikov z rakom pljuč je bil eden, je pa bilo v razredu RPA 3 kar 5/14 bolnikov z rakom ledvic.

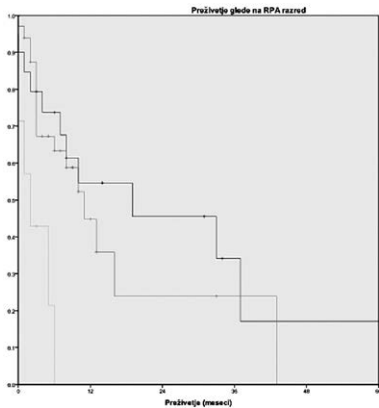
Uporaba stopenjske prognostične ocene nam da podobne rezultate kot uporaba RPA, s katero razmeroma dobro korelira (Pearsonova korelacija $p = 0,01$). Ker pa daje večji pomen kostnim zasevkom, ne upošteva pa visceralnih

zasevkov, korelacija razredov SPO s preživetjem pri nizkem številu bolnikov ni signifikantna, preživetje pa korelira z razredi RPA (Slika 3: Korelacija preživetja po stereotaksiji možganskih metastaz raka ledvic s prognostičnimi lestvicami).

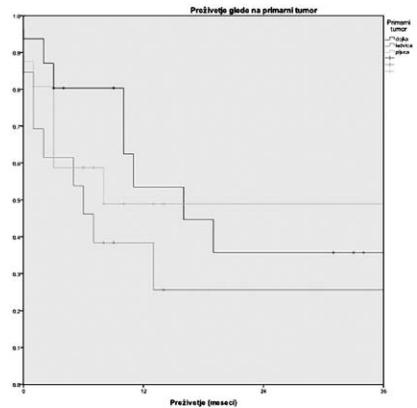
Če pogledamo samo preživetje prognostično ugodnih bolnikov, pa je pri bolnikih z rakom ledvic po stereotaktični radiokirurgiji preživetje 13 mesecev in se ne razlikuje pomembno od preživetja bolnic z rakom dojke.

Od 14 bolnikov z rakom ledvic, pri katerih smo opravili stereotaksijo, je do napredovanja bolezni v možganih prišlo pri treh bolnikih, pri četrtem bolniku pa obstaja sum za napredovanje (pet let po opravljeni stereotaktični radiokirurgiji). Do napredovanja bolezni v obsevanem področju je prišlo le pri enem bolniku, kjer je lezija ležala v možganskem deblu in je bila skupna doza nižja. Pri ostalih je prišlo do napredovanja bolezni zunaj obsevanega področja (pri enem brez WBRT).

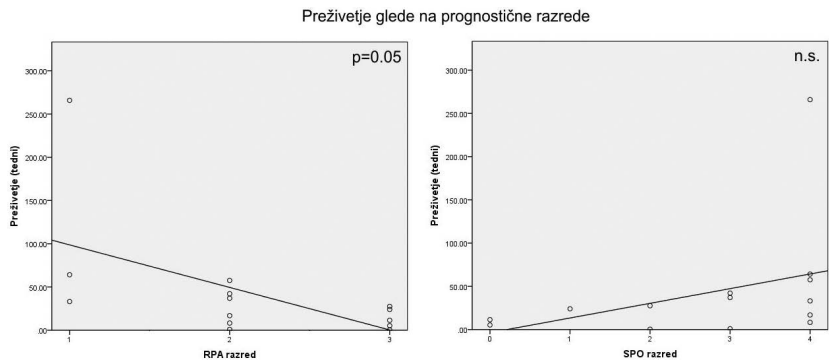
Slika 1: Preživetje bolnikov z možganskimi metastazami solidnih tumorjev v odvisnosti od RPA razreda



Slika2: Preživetje bolnikov z možganskimi metastazami solidnih tumorjev glede na primarni tumor



Slika 3: Korelacija preživetja po stereotaksiji možganskih metastaz raka ledvic s prognostičnimi lestvicami



Zaključek

V naši sicer majhni skupini bolnikov, zdravljenih s stereotaktično radiokirurgijo zaradi možganskih metastaz raka ledvic, lahko potrdimo, da je stereotaktična radiokirurgija učinkovita minimalno invazivna alternativa kirurškemu posegu pri nekaterih bolnikih. Stereotaktična radiokirurgija je tako primerna za bolnike v dobrem splošnem stanju, pri čemer pa obstaja sivo področje pri bolnikih, ki so glede na RPA v razredu 2, kjer je verjetno treba uporabiti stopenjsko prognozično oceno in med njimi izbrati bolnike, kjer lahko s kontrolo bolezni v centralnem živčevju podaljšamo preživetje. Bolniki, ki glede na RPA sodijo v razred 3, pa s stereotaktično radiokirurgijo ne pridobijo na preživetju in je pri njih indicirana predvsem WBRT ter ustrezna antiedematozna terapija. Ker stereotaktična radiokirurgija ne more vplivati na učinek mase, je pri teh bolnikih treba razmisliti o operativni odstranitvi in uporabiti stereotaktično radiokirurgijo/terapijo kot dodatek.

Literatura

1. De Salles AA, Gorgulho AA, Selch M, De Marco J, Agazaryan N. Radiosurgery from the brain to the spine: 20 years experience. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;101:163-8.
2. Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhardt-Cabillic R. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol.* 2010 Apr;186(4):210-7.
3. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:745.
4. Hanson PW, Elaimy AL, Lamoreaux WT, Demakas JJ, Fairbanks RK, Mackay AR, Taylor B, Cooke BS, Thumma SR, Lee CM. A concise review of the efficacy of stereotactic radiosurgery in the management of melanoma and renal cell carcinoma brain metastases. *World J Surg Oncol.* 2012 Aug 29;10:176
5. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983 Sep;46(9):797-803.
6. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951;102(4):316.
7. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, Ammirati M, Cobbs CS, Gaspar LE, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):45-68.
8. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Logan T, Lunsford LD Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer.* 1998;83(2):344.
9. Noel G, Valery CA, Boisserie G, Cornu P, Hasboun D, Marc Simon J et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2004; 22(1): 25-31.
10. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and

- prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg.* 2003; 98(2): 342-9
11. Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabbinavar FF, Pantuck AJ, Beldegrun AS Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer.* 2008;113(7):1641.
 12. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2011.
 13. Škrbinc B. Rak ledvic in. Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, Strojjan P, Žgajnar J ed. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka.* 1st ed. Mladinska knjiga 2009, Ljubljana: 358-60.
 14. Uroš Smrdel, Matjaž Zwitter, Viljem Kovač. Brain metastases in lung cancer. Impact of prognostic factors on patient survival. *Radiol Oncol* 2003; 37(4): 213-6.
 15. Yamamoto M, Kawabe T, Barfod BE. How many metastases can be treated with radiosurgery? *Prog Neurol Surg.* 2012;25:261-72.