



STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE

NOVI IZZIVI ZDRAVLJENJA
V RADIOTERAPIJI

Strokovno srečanje

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE – NOVI IZZIVI ZDRAVLJENJA V RADIOTERAPIJI

Elektronski zbornik prispevkov

Organizacijski odbor:

Helena Barbara Zobec Logar, Ivica Ratoša

Strokovni odbor:

Helena Barbara Zobec Logar, Ivica Ratoša

Recezeni prispevkov:

Jasna But Hadžić, Denis Brojan, Janka Čarman, Eva Ćirić, Aljaša Jenko, Ajra Šečerov Ermenc, Ivica Ratoša, Karmen Stanič, Helena Barbara Zobec Logar

Urednici:

Ivica Ratoša, Helena Barbara Zobec Logar

Lektoriranje:

Jezikovna ordinacija, Marko Janša, s. p.

Založnik in izdajatelj:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Oblikovanje:

Ivica Ratoša, Helena Barbara Zobec Logar

V Ljubljani, 27. 11. 2020

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID=38874883
ISBN 978-961-7092-11-0 (pdf)

Način dostopa (URL):

<https://plus.si.cobiss.net/opac7/bib/38874883>



To delo je objavljeno pod licenco

Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno-Deljenje pod enakimi pogoji 4.0 Mednarodna.

AVTORJI PRISPEVKOV

po abecednem redu

Nina Boc¹

Denis Brojan²

Jasna But Hadžić^{3,7}

Maja Čemažar^{4,6}

Eva Čirić³

Nika Dobnikar³

Emir Kuduzović³

Aljaša Jenko²

Irena Oblak^{3,7}

Grega Praprotnik³

Ivica Ratoša^{3,7}

Domen Ribnikar^{5,7}

Marija Skoblar Vidmar³

Uroš Smrdel^{3,7}

Karmen Stanič^{3,7}

Ajra Šečerov Ermenc^{3,7}

Helena Barbara Zobec Logar^{3,7}

¹ Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

² Oddelek za radiofiziko, Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

³ Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

⁴ Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

⁵ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

⁶ Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem

⁷ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

PREGOVOR

Šola o stereotaktičnem obsevanju je ena izmed prvih šol, organiziranih pod okriljem Združenja za radioterapijo in onkologijo Slovenskega zdravniškega društva in Onkološkega inštituta Ljubljana, ki je v celoti posvečena obsevanju. Pa vendarle bo zaradi aktualne tematike zagotovo zanimala tudi širše občinstvo oziroma vse tiste, ki se ukvarjajo z zdravljenjem rakave bolezni. Ideja zanjo je bila zasnovana še pred »covid-19 časi«, je pa tema v času epidemije zagotovo pridobila aktualnost.

Stereotaktično obsevanje, tehnika obsevanja, s katero dovedemo visoko obsevalno dozo na manjšo tarčo kjerkoli v telesu, predstavlja eno izmed možnosti radikalnega zdravljenja nekaterih tumorjev, zasevkov ali celo benignih stanj. Stereotaktično obsevanje je neinvazivno, stroški zdravljenja so nizki, bolnikom omogoča hitrejšo vrnitev v domače oziroma delovno okolje, ne poslabša kvalitete življenja in ima nizko stopnjo akutne morbiditete in mortalitete. V skrbnih radioterapevtskih postopkih, od izbora primernih bolnikov za stereotaktično obsevanje, priprave na obsevanje in izdelave obsevalnega načrta, kontrole kvalitete obsevanja, izvedbe obsevanja na linearnem pospeševalniku ter bolnikove oskrbe, sodelujemo zdravniki onkologi radioterapevti, radiologi, medicinski fiziki, dozimetristi, radiološki inženirji, medicinske sestre in zdravstveni tehniki. Skupen cilj naše timske obravnave in naporov medicinskega osebja je predvsem izboljšanje rezultatov zdravljenja ter ohranitev oziroma izboljšanje kvalitete življenja vsakega posameznega bolnika. Veliko pozornosti posvečam tudi zmanjševanju tveganja za pojav kratkoročnih ali dolgoročnih neželenih učinkov stereotaktičnega obsevanja.

Program izobraževanja je zastavljen tako, da na pregleden način obravnava vse rake, kjer je stereotaktično obsevanje ena izmed uveljavljenih metod zdravljenja. Namenoma so izpuščene tiste lokalizacije, kjer se stereotaktično obsevanje šele uveljavlja. Je pa to zagotovo tema za eno naslednjih šol. Izobraževanje v času epidemije covid-19 predstavlja svojevrsten izziv tako za predavatelje kot za udeležence in ne more povsem nadomestiti izobraževanja v živo. Kljub temu nam sodobna tehnologija omogoča izobraževanje na daljavo in razmislek o telemedicini in teleonkologiji – temi, ki nas bosta zaposlovali tudi v prihodnje. Ker je vodilo šole »bodi eko«, so vsi materiali dostopni le v elektronski obliki.

Helena Barbara Zobec Logar in Ivica Ratoša

VSEBINA

UVOD, ZGODOVINA IN PRIHODNOST STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA -----	1
asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.	
RADIOBIOLOŠKI UČINKI VISOKIH DOZ IONIZIRAJOČEGA SEVANJA -----	4
prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol.	
TERAPEVTSKI POTENCIAL IMUNOTERAPIJE IN STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA -----	7
Eva Čirić, dr. med.	
STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE Z VIDIKA MEDICINSKE FIZIKE -----	9
Aljaša Jenko, univ. dipl. fiz.	
OLIGOMETASTATSKA BOLEZEN IN STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE -----	12
asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med.	
STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA MOŽGANSKIH TUMORJEV -----	14
dr. Marija Skoblar Vidmar, dr. med.	
STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE TUMORJEV PLJUČ -----	18
doc. dr. Karmen Stanič, dr. med.	
STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE TUMORJEV JETER -----	21
izr. prof. dr. Irena Oblak, dr. med., Nika Dobnikar, dr. med.	
OBSEVANJE VRETENC S STEREOTAKTIČNO RADIOKIRURGIJO -----	23
doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.	
STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE PROSTATE -----	27
doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.	
TOKSIČNOST STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA IN SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA -----	29
asist. Domen Ribnikar, dr. med.	
STEREOTAKTIČNA REIRADIACIJA -----	32
doc.dr. Uroš Smrdel, dr. med.	
PRIPRAVA IN IZVEDBA STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA -----	35
Emir Kuduzović, dipl. inž. rad., Grega Praprotnik, dipl. inž. rad.	
STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE SKOZI UHO ŠIVANKE -----	38
Denis Brojan, univ. dipl. fiz	
RADIOLOŠKA OCENA ODGOVORA NA STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE -----	41
Nina Boc, dr. med.	

UVOD, ZGODOVINA IN PRIHODNOST STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

Stoletje tehnoloških inovacij in razumevanja radiobiologije je omogočilo, da lahko danes dovedemo visokodozne obsevalne odmerke na manjše tarčno območje v bolniku z zelo veliko natančnostjo in razmeroma nizko stopnjo neželenih učinkov. Izvedbo stereotaktične radiokirurgije (SRS) ali stereotaktičnega obsevanja telesa (SBRT) omogočajo številne kombinacije raznih tehnologij in strojne opreme.

Stereotaktično obsevanje je zelo natančna, neinvazivna in slikovno vodena oblika hipofrakcioniranega obsevanja. Celokupna doza obsevanja je običajno izsevana v nekaj visokodoznih obsevalnih odmerkih. V primerjavi s tridimenzionalnim konformnim obsevanjem (3D-CRT) ali intenzitetnim moduliranim obsevanjem (IMRT) v standardnih obsevalnih odmerkih (1,8–2,0 Gy) je za SRS/SBRT značilen strm padec doze na meji načrtovalnega tarčnega volumna (angl. *planning target volume* – PTV) in pa po izračunu linearno-kvadratnega modela približno trikrat višja izsevana biološka učinkovita doza (angl. *biological effective dose* – BED) na tarčni volumen. Razmerje α/β (Gy) je doza, pri kateri je delež linearne in kvadratne dela poškodb zaradi ionizirajočega sevanja enak. Za tumorska tkiva običajno uporabimo $\alpha/\beta = 10$ Gy in za zdrava tkiva $\alpha/\beta = 2$ ali 3 Gy. Primer izračunov nominalne doze, BED in ekvivalentne doze pri 2 Gy na frakcijo (EQD₂) je predstavljen v tabeli 1.

Tabela 1: Primerjava predpisov obsevalnih odmerkov

Frakcionacija (število odmerkov x dnevni obsevalni odmerek)	Nominalna celokupna predpisana doza [Gy]	EQD ₂ $\alpha/\beta = 10$ [Gy]	BED $\alpha/\beta = 10$ [Gy]	BED $\alpha/\beta = 3$ [Gy]
3 x 20 Gy	60 Gy	150	180	460
3 x 15 Gy	45 Gy	93,8	112,5	270
5 x 10 Gy	50 Gy	83,3	100	216,7
1 x 20 Gy	20 Gy	50	60	153,3
5 x 7 Gy	35 Gy	49,6	59,5	116,7
25 x 2 Gy	50 Gy	50	60	83,3
15 x 2,67 Gy	40 Gy	42,3	50,7	75,7
5 x 5 Gy	25 Gy	31,2	37,5	66,7
10 x 3 Gy	30 Gy	32,5	39	60
5 x 4 Gy	20 Gy	23,3	28	46,7
1 x 8 Gy	8 Gy	12	14,4	29,3

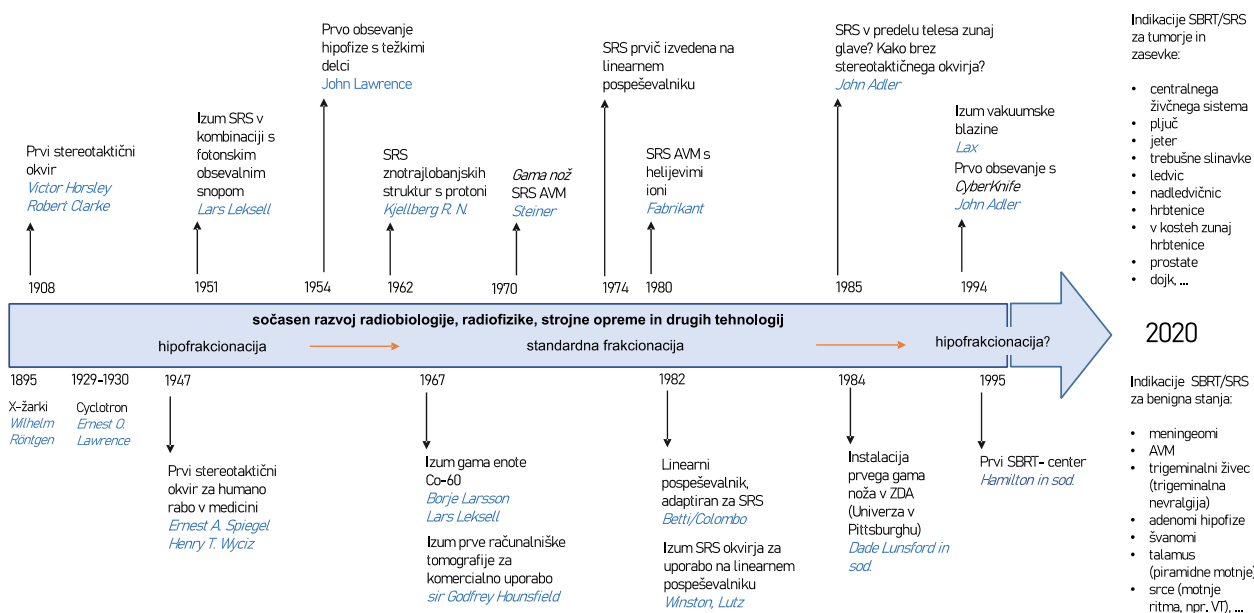
Opombe: Gy – gray; BED – biološka učinkovita doza; α/β – razmerje α/β je doza v Gy, pri kateri je delež linearne in kvadratne dela poškodb zaradi ionizirajočega sevanja enak; EQD₂ – ekvivalentna doza pri 2 Gy na frakcijo.

ZGODOVINA STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Razvoj stereotaktične radiokirurgije (SRS) se je začel pred več kot 100 leti, ko sta angleška znanstvenika Victor Horsley in Robert Clarke prva opisala stereotaktični okvir, fiksiran na lobanjo. Z njim sta lokalizirala znotrajlobanjske strukture opičjih možganov s pomočjo kartezičnega koordinatnega sistema. Zasnovala sta tudi prvi stereotaktični atlas možganskih struktur in ob tem za referenco uporabila zunanje kostne strukture. Prav tako sta opisala tudi prvo uničenje možganske strukture z elektrokoagulacijo. Izumitelj sodobne stereotaktične tehnike v kombinaciji s fotonim obsevalnim snopom je švedski nevrokirurg Lars Leksell, ki je leta 1951 uvedel minimalni invazivni pristop zdravljenja možganskih tumorjev z obsevanjem, kar je takrat opisal kot alternativno rešitev kirurgiji. Originalno je bila SRS zasnovana z upanjem, da bi omogočila manj krvave in manj tvegane operacije znotrajlobanjskih struktur, denimo stereotaktično talamotomijo za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Med letoma 1954 in 1959 so v redkih centrih po svetu začeli zdraviti bolnike

s stereotaktičnem obsevanjem s protoni in helijevimi ioni, kar je omogočal le ciklotron. SRS so najprej izvajali le s pomočjo anatomskih atlasov, ventrikulografije in angiogramov. Sprva (1958) je Lars Leksell eksperimentalno z X-žarki (250 kV) za zdravljenje trigeminalne nevralgije, nato pa leta 1967 skupaj s fizikom Borje Larssonom zasnoval Co-60 gama nož (angl. *gamma-knife* ali *beam-knife*). Prvi gama nož je začel obratovati leta 1968 v bolnišnici Sophiahemmet Hospital v Stockholmu na Švedskem. Zdravili so bolnike z arterijsko-venskimi malformacijami in akustičnimi nevromi.

Leto 1967 pomeni prelomnico v razvoju medicine nasploh, saj je sir Godfrey Hounsfield izumil prvo računalniško tomografijo (angl. *computed tomography* – CT) za komercialno uporabo. Izuma CT in magnetnoresonančnega slikanja (MRI) v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja sta omogočila natančnejše ciljno obsevanje mehko tkivnih znotrajlobanjskih struktur. Razvoj linearnih pospeševalnikov pa je omogočil cenejšo alternativo gama nožu in ciklotronu. Leta 1974 je bilo prvič izvedeno stereotaktično obsevanje na linearnem pospeševalniku. V osemdesetih letih prejšnjega stoletja je John Adler poudaril potencial stereotaktične radiokirurgije tudi za tarče zunaj lobanje. Raziskoval je vprašanje, kako obsevati tarčo v telesu bolnika brez stereotaktičnega okvirja. Kreativni izumi, med njimi vakuumska blazina (1994) in stereotaktični okvir za fiksacijo aksialnega skeleta (1995), so omogočili stereotaktično obsevanje zunajlobanjskih struktur oziroma danes poimenovano SBRT. Slika 1 prikazuje časovni potek razvoja stereotaktičnega obsevanja.



Slika 1: Časovni trak razvoja stereotaktičnega obsevanja.

Opombe: AVM – arterijsko-venska malformacija; SRS – stereotaktična radiokirurgija; SBRT – stereotaktično obsevanje telesa; VT – ventrikularna tahikardija.

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE DANES

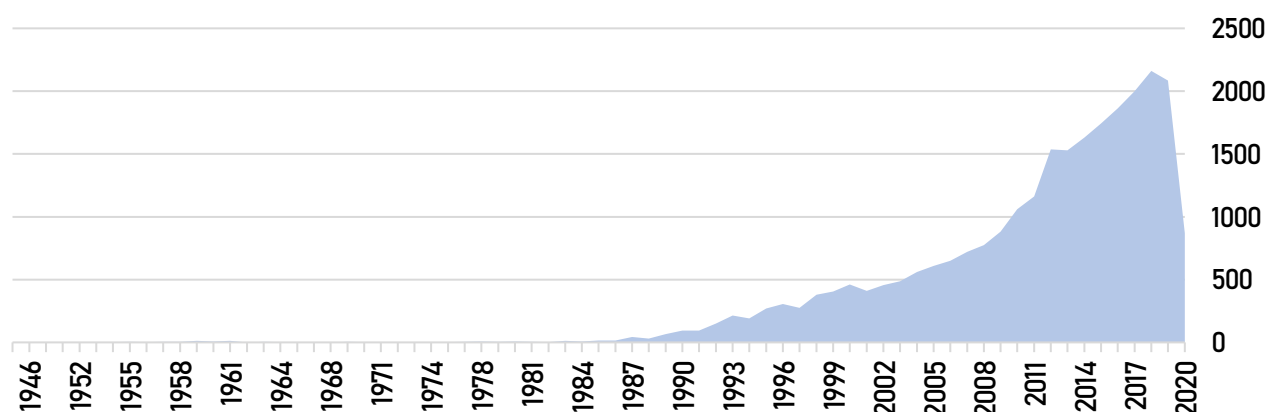
Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo v zadnjih 15 letih postopoma uvedli zdravljenje zasevkov s tehniko SRS/SBRT. Najprej je bilo leta 2006 uvedeno zdravljenje možganskih zasevkov s tehniko SRS. Sledilo je zdravljenje tumorjev pljuč leta 2016, spinalnih zasevkov leta 2017 in jetrnih tumorjev leta 2018. Od leta 2019 s tehniko SBRT zdravimo tudi tumorje trebušne slinavke in druge lokalizacije zasevkov.

Stereotaktično obsevanje je del standardnega zdravljenja možganskih zasevkov različnih primarnih tumorjev. Pri bolnikih s primarnim pljučnim tumorjem, pri katerih operacija ni možna ali jo bolnik odkloni, SBRT pomeni možnost neinvazivnega zdravljenja s primerljivo lokalno kontrolo in preživetjem. Podobno je SBRT ena od možnih modalitet lokalnega zdravljenja pri obravnavi jetrnih tumorjev oziroma zasevkov. Lokalno ablativno zdravljenje s SBRT prihaja vedno bolj v ospredje tudi za bolnike, ki imajo manjše breme bolezni oziroma tako imenovano oligometastatsko bolezen. Vse več je dokazov, da lokalno zdravljenje zasevkov s SBRT pri teh

bolnikov (v primerjavi s standardnim paliativnim obsevanjem) pomembno prispeva k izboljšanju preživetja in omogoča dobro lokalno kontrolo obsevanih metastatskih lokalizacij.

POGLED V PRIHODNOST

Razvoj na področju obsevalnega zdravljenja je nenehen in poteka vzporedno z implementacijo novih tehnik in tehnologij v klinično prakso. To dokazuje tudi število recenziranih znanstvenoraziskovalnih publikacij na temo radiokirurgije in/ali stereotaktičnega obsevanja telesa, ki v zadnjih letih presega 200 na leto (slika 2). Izvedbo SRS/SBRT omogočajo številne kombinacije raznih tehnologij in strojne opreme. Fotonski obsevalni snop omogočajo novejši in primerno opremljeni linearni pospeševalniki (denimo TrueBeam STX – Varian Medical Systems, Palo Alto, ZDA; Versa HD, Elekta AB, Stockholm, Švedska), gama nož, Cyberknife® (Accuray, Sunnyvale, CA, ZDA), hibridni magnetnoresonančni in linearni pospeševalnik (ViewRay MRIdian Linac ViewRay Inc., Oakwood, ZDA) ter tomoterapija (TomoTherapy®). Izvedba SRS/SBRT je možna tudi s protoni.



Slika 2: Število znanstvenoraziskovalnih publikacij (N = 22,589) na temo radiokirurgije in/ali stereotaktičnega obsevanja telesa med letoma 1945 in 2020 na portalu PubMed (dosegljivo 22. 8. 2020 na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>).

Trenutno poteka kar nekaj randomiziranih kliničnih raziskav, ki bodo poskušale odgovoriti na številna vprašanja o vlogi SRS/SBRT za bolnike z majhnim ali večjim bremenom metastatske bolezni (SABR COMET 3/ NCT03862911, SABR COMET 10/ NCT03721341, NRG-BR002/ NCT02364557, SARON/ NCT02417662). Evropski organizaciji (ESTRO/EORTC) sta razvili projekt 1811-E²-RADIatE – EORTC-ESTRO s ciljem odgovoriti na nekatera vprašanja, ki so povezana z zdravljenjem bolnikov z oligometastatsko boleznijo in stereotaktičnim obsevanjem. Namen projekta je predvsem ugotoviti klinične in histopatološke dejavnike, ki vplivajo na celokupno preživetje bolnikov z oligometastatskim rakom dojk, nedrobnoceličnim rakom pljuč, rakom prostate in rakom debelega črevesa in danke. Z razvojem strojne opreme in novih tehnik, kakor tudi slikovne diagnostike, je SBRT postala zanimiva tudi za nove indikacije pri malignih boleznih, predvsem za bolnike, ki niso primerni za operativno zdravljenje (na primer rak dojk), ali za nekatere bolnike z rakom prostate in celo za benigne bolezni, kot so motnje ritma (za bolnike po večkratnih neuspešnih katetrskih ablacijah zaradi ventrikularne tahikardije).

LITERATURA

1. Kaidar-Person O, Chen R. Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy. A practical guide. 1st ed. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature, 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-92802-9>
2. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2830-2838. doi:10.1200/JCO.20.00818.
3. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, et al. Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med.* 2017;377(24):2325-2336. doi:10.1056/NEJMoa1613773.
4. E²-RADIatE (EORTC 1811 study). Pridobljeno 20. 9. 2020 s spletne strani: <https://project.eortc.org/e2-radiate/>
5. Pridobljeno 29. 8. 2020 s spletne strani: [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

RADIOBIOLOŠKI UČINKI VISOKIH DOZ IONIZIRAJOČEGA SEVANJA

prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol.

Dogodke v celicah, na ravni tkiv, organov in celega organizma po izpostavitvi ionizirajočem sevanju proučuje veja biologije – radiobiologija. Ionizirajoče sevanje pri prehodu skozi snov, tudi skozi biološko, na svoji poti odda energijo in povzroča ionizacijo. Dogodki na celični ravni (sevalna poškodba) se odražajo z reakcijami organov in organskih sistemov, med katerimi so razlike, saj so nekateri organi bolj, drugi pa manj občutljivi na ionizirajoče sevanje. Prav tako so dogodki odvisni od vrste sevanja in doze. Pri zdravljenju raka ima sevanje v tkivu poleg neposrednih učinkov na tumorske celice tudi posredne, ki so odvisni od doze sevanja. Radiobiološki učinki visokih doz sevanja so manj poznani, trenutno pa vemo, da njihov protitumorski učinek sestavljen iz neposrednih učinkov na tumorske celice in njihovo DNA ter učinkov na endotelijske celice in imunski odziv (posredni učinki), ki prispevata k celokupnemu protitumorskemu delovanju.

Ionizirajoče sevanje na poti skozi biološko snov odda svojo energijo v obliki ionizacij, torej povzroča zbitje elektronov iz njegovih orbit (energetskih stanj) v atomu. Biološke učinke ionizirajočega sevanja proučuje veja biologije, radiobiologija, od njegovega odkritja na začetku 20. stoletja in ti učinki so dobro poznani in opisani predvsem za doze, ki se uporabljajo v standardni frakcionirani radioterapiji – torej za doze tja do nekaj Gy. Z razvojem novih tehnik obsevanja, vključno s stereotaktičnim obsevanjem, pa so doze obsevanja, ki se uporabljajo, veliko višje in njihovi radiobiološki učinki še niso dobro poznani, tako na ravni posameznih vrst celic kot tkiv in organov. Bazični principi frakcioniranega obsevanja 5R: »repair« (popravilo poškodbe), repopulacija, reoksigenacija, redistribucija in intrinzična radioobčutljivost veljajo do neke mere tudi pri stereotaktičnem obsevanju (SBRT), vendar je še veliko neznanega.

Glavna tarča ionizirajočega sevanja je molekula DNA. Velikost oziroma stopnja poškodbe, ki se zgodi na molekuli DNA glede na prejeto dozo sevanja, se potem odraža na nivoju celice. Dogodki na celični ravni (radiacijska poškodba) se odražajo na odzivih tumorjev in normalnih tkiv in organov ter organskih sistemov, med katerimi so razlike, saj so nekateri organi bolj, drugi pa manj občutljivi na ionizirajoče sevanje.

MOŽNI ODZIVI CELIC NA IONIZIRAJOČE SEVANJE

Dogodki v celici, ki jih povzroči ionizirajoče sevanje, so naključni. Vsaka poškodba celice in njene DNA molekule pa sproži popravljalne celične mehanizme. Zato ni nujno, da bo celica umrla, če pride v stik s sevanjem. Popravilo celice je lahko 100-odstotno uspešno in taka celica bo normalno živela ter opravljala svojo funkcijo naprej. Če celična DNA ni natančno popravljena, večina celic poškodbo prepozna pred vstopom v celično delitev in jo ustavi ali pa sproži apoptozo (kontrolirano smrt) celice. Možno pa je tudi, da je poškodba DNA taka, da celica lahko še naprej omejeno deluje, vendar ne ohrani svoje reprodukcijske integritete. V tem primeru celica po nekaj (2–3) poskusih celične delitve umre v procesu, ki ga imenujemo mitotska smrt ali mitotska katastrofa. Torej celica umre med delitvijo celice. Lahko pa se zgodi tudi to, da se nastale manjše poškodbe DNA ne popravijo in ostajajo v celicah kot mutacije. Take celice običajno ohranijo svojo reprodukcijsko integriteto in prenašajo mutacijo na novo generacijo celic. Nekateri celice umirajo tudi v procesu interfazne smrti, brez celične delitve. Ta proces je hitrejši kot mitotska smrt in se zgodi v 4–24 urah. Zgodi se predvsem v primeru SBRT, torej takrat, kadar se celice obsevajo z visokimi dozami, denimo večjimi od 10 Gy (slika 1). Modeli, ki se uporabljajo za preračunavanje biološke učinkovite doze (Biologically Effective Dose) med različnimi oblikami frakcioniranega obsevanja, so klasični linearno-kvadratni model, ki dobro napove učinke tja do 10 Gy. Vedno bolj pa se uporablja nov model, ki združuje linearno-kvadratni model (za nizke doze sevanja) z multitarčnim modelom (za visoke doze sevanja) in se imenuje univerzalna krivulja preživetja (Universal Survival Curve).

Poleg radioobčutljivosti celic na protitumorski učinek vpliva tudi (pospešena) repopulacija tumorskih celic med posameznimi frakcijami. Za zdaj podatkov za pospešeno repopulacijo tumorskih celic med posameznimi

frakcijami SBRT še ni, klinični podatki pri raku pljuč pa kažejo, da je krajši celokupni čas obsevanja povezan z boljšo lokalno kontrolo.

Hipoksija in s tem povezana reoksigenacija tumorskih celic naj bi pozitivno vplivala na protitumorski učinek. Glede na vrsto hipoksije v tumorju se reoksigenacija hitreje zgodi pri akutni/prehodni hipoksiji in kasneje zaradi zmanjšanja tumorja pri kronični hipoksiji. Čeprav pri SBRT tumorske celice verjetno umirajo hitreje kot pri konvencionalnem (mitotska smrt), pa se priporoča, da bi bilo med frakcijami vsaj 72 ur, s čimer se omogoči potencialna reoksigenacija. Vsekakor pa trdnih bioloških dokazov še ni. Če izvajamo SBRT v eni sami frakciji, potem proces reoksigenacije ni pomemben. Zadnji klinični podatki kažejo na to, da ni razlik v lokalni kontroli pljučnih tumorjev, če te obsevamo s 34 Gy v enkratni frakciji v primerjavi z obsevanjem z 48 Gy v štirih frakcijah.

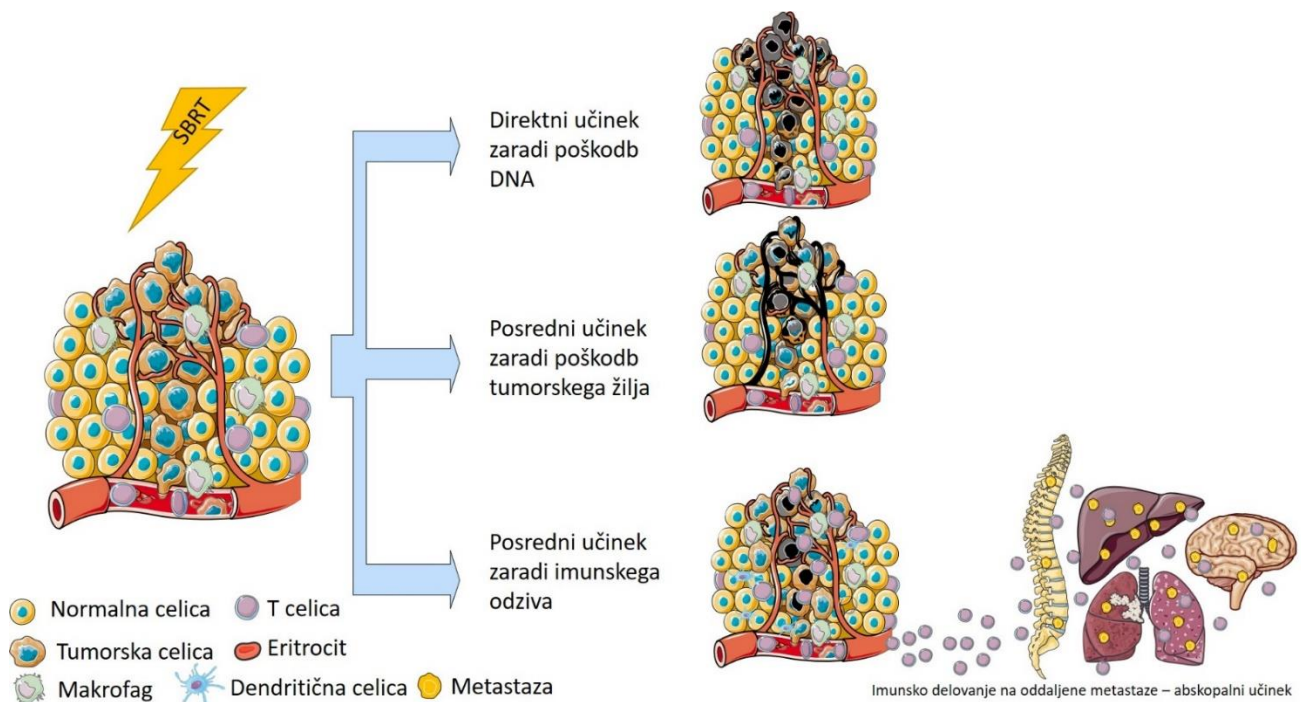
Radioobčutljivost celic je odvisna od tega, v kateri fazi celičnega cikla so. Najbolj radiorezistentne so celice v fazi S. Redistribucija je proces, pri katerem po prehodni ustavitvi celičnega cikla zaradi obsevanja preživele tumorske celice napredujejo v ciklu in preidejo v radioobčutljivejše faze celičnega cikla. Ali ima redistribucija kakšen biološko pomemben vpliv pri SBRT, še ni znano, vsekakor pa krajši čas obsevanja ne omogoča celicam, da bi prešle v bolj občutljivo fazo celičnega cikla.

Popravilo subletalnih poškodb je eden od pomembnih procesov, ki lahko povečajo celično preživetje pred naslednjo frakcijo, če čas med frakcijami to dopušča. Popravilo DNA poškodb zajema oboje, hitro popravilo in zakasnjeno, odvisno od tega, kateri mehanizmi se aktivirajo. Vsekakor pa je pri SBRT pomembno, da posamezna frakcija ne traja dalj kot pol ure, saj se lahko v tem času že zgodi popravilo subletalnih poškodb.

Poleg neposrednih učinkov na tumorske celice pa sevanje vpliva tudi na druge celice v tumorskem mikrookolju. Trenutno so najbolj poznani učinki na tumorsko žilje. Endotelijske celice so namreč precej radiorezistentne, vendar jih doze, ki se uporabljajo pri SBRT, uničijo, endotelijske celice umrejo v procesu apoptoze. Posledično SBRT močno poškoduje tumorsko žilje, kar vodi v nekaj dneh tudi v smrt tumorskih celic (slika 1).

Poleg učinkov na tumorsko žilje pa visoke doze, ki se uporabljajo v SBRT, povzročajo tudi tako imenovano imunogeno celično smrt, ki aktivira protitumorski imunski odziv. Aktiviran imunski odziv organizma lahko potem poleg tako imenovanega bystander učinka, torej učinka na sosednje celice, deluje tudi na oddaljene metastaze, tako imenovani abscopal effect, torej abskopalni učinek (slika 1).

Radiobiologija visokih doz sevanja je mlada veda, kjer bo potrebno še veliko raziskav, predvsem na področju višine doze, števila frakcij, celokupnega časa obsevanja in časa posamezne frakcije ter pri določevanju učinkov na posamezne tumorske histiotipe in tudi normalna tkiva.



Slika 1: Mehanizmi celične smrti po SBRT. Tumorske celice umirajo neposredno zaradi delovanja ionizirajočega sevanja ali pa posredno zaradi delovanja na tumorsko žilje in prek imunskega odziva, ki ima lahko učinek tudi na oddaljene metastaze (abskopalni učinek).

LITERATURA

1. Serša, Gregor, Čemažar, Maja. Radiobiologija. V: Hočevar, Marko (ur.), Strojjan, Primož (ur.). Onkologija: učbenik za študente medicine. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut = Institute of Oncology. 2018, str. 184-204. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Dejavnosti/Raziskovalna_in_izobrazevalna_dejavnost/onkologija/Onkologija_ucbenik_april2018.pdf. [COBISS.SI-ID 2927227]
2. Macià I, Garau M. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). Rep Pract Oncol Radiother. 2017 Mar-Apr;22(2):86-95. doi: 10.1016/j.rpor.2017.02.010. Epub 2017 Mar 23.
3. Song CW, Glatstein E, Marks LB, Emami B, Grimm J, Sperduto PW, Kim MS, Hui S, Dusenbery KE, Cho LC. Biological Principles of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) and Stereotactic Radiation Surgery (SRS): Indirect Cell Death. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Mar 2:S0360-3016(19)30291-3. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.047
4. Videtic GM, Paulus R, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, Timmerman RD, Komaki RR, Urbanic JJ, Stephans KL, Yom SS, Robinson CG, Belani CP, Iyengar P, Ajlouni MI, Gopaul DD, Gomez Suescun JB, McGarry RC, Choy H, Bradley JD. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Apr 1;103(5):1077-1084. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.051.

TERAPEVTSKI POTENCIAL IMUNOTERAPIJE IN STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Eva Ćirić, dr. med.

Tehnološki napredek, širša dostopnost sodobnih obsevalnih naprav in spoznanja o večji učinkovitosti hipofraktioniranega obsevanja v primerjavi s konvencionalnim so uveljavila stereotaktično obsevanje (SBRT) kot zdravljenje izbora pri nekaterih zgodnjih oblikah raka, kot tudi pri oligometastatskih ter celo polimetastatskih oblikah raka z boljšo prognozo. Pravo revolucijo v sistemskem zdravljenju raka je v zadnjem obdobju povzročila imunoterapija, predvsem zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki so že v široki uporabi pri rutinskem zdravljenju številnih napredovalih vrst raka. Spoznanja o imunoloških učinkih hipofraktioniranega obsevanja kažejo na možnost sinergističnega delovanja obeh modalitet zdravljenja, kar so potrdile tudi številne predklinične raziskave.

Imunoterapija se v zadnjem obdobju vse bolj uveljavlja kot eden najpomembnejših stebrov onkološkega zdravljenja. Zdravila, ki so registrirana za klinično uporabo, spadajo v skupino zaviralcev imunskih kontrolnih točk (check point inhibitors) in so trenutno v rutinski uporabi kot monoterapija ali v kombinaciji med seboj oziroma s kemoterapijo pri zdravljenju številnih razširjenih oblik raka. Gre za monoklonska protitelesa proti nekaterim receptorjem na T-limfocitih in ligandom v tumorski stromi, kot so CTLA-4 (common T lymphocyte antigen 4), PD-1 (programmed cell death 1 receptor) in PD-L1 (programmed cell death ligand 1). Zaviralci imunskih kontrolnih točk delujejo tako, da zavirajo imunosupresivne poti v protitumorskem imunskem ciklu s končnim učinkom pojačane aktivacije imunskega sistema proti tumorskim celicam. Z njimi pri nekaterih bolnikih dosegamo globoke in dolgotrajne odgovore na zdravljenje, pri številnih drugih pa do njih sploh ne pride ali pa so kratkotrajni in nezadostni. Trenutno je tako v teku veliko raziskav, v katerih preizkušajo različne metode za povečevanje učinka imunoterapije ter kombinacije onkoloških terapij, med njimi tudi kombinacije imunoterapije z obsevanjem, tako s konvencionalno frakcionacijo kot s hipofrakcionacijami. Biološko osnovo, na kateri temelji potencial za sinergistično delovanje imunoterapije in obsevanja, predstavlja dejstvo, da obsevanje sproži imunogeno celično smrt ter aktivacijo protitumorskega imunskega sistema, ki jo z uporabo imunoterapije še povečamo. Do odgovorov na kombinirano zdravljenje tako prihaja tudi zunaj obsevalnega polja, kar imenujemo abskopalni učinek obsevanja.

IMUNOLOŠKI UČINKI OBSEVANJA

Osnovni mehanizem, preko katerega obsevanje uničuje tumorske celice, je okvara celične DNA, kar povzroči smrt celice. Ob tem je že dolgo znano, da ima pri odgovorih na obsevanje pomembno vlogo tudi bolnikov imunski sistem. Aktivacija protitumorskega imunskega sistema se sproži, ko se iz z obsevanjem poškodovanih tumorskih celic sproščajo tumorski antigeni, ki jih antigen predstavitvene celice (dendritične celice) v bezgavkah predstavijo T-limfocitom (CD8), ti pa se aktivirajo (*in situ* vakcinacija). Tako je sprožena adaptivna imunost proti tumorskim celicam, nastajajo citotoksični T-limfociti, ki po krvnih žilah potujejo do tumorskih celic in jih uničijo. Kadar je aktivacija zelo uspešna, je lahko učinek dosežen tudi pri tumorskih lezijah zunaj obsevalnega polja (abskopalni učinek), saj imunske celice po krvi potujejo po vsem telesu. V opisanem protitumorskem imunskem ciklu pa nastopajo tudi kontrolne točke, kjer potekajo različni mehanizmi za umirjanje imunskega odziva, kar vodi v toleranco imunskega sistema na tumorske celice. Obsevanje poveča izražanje nekaterih proteinov, ki sodelujejo v tem procesu. Predklinične raziskave kažejo, da je razmerje med imunostimulirajočimi in imunosupresivnimi učinki večje pri hipofraktioniranem obsevanju s 6 Gy ali več na frakcijo, pri zelo visokih dozah na frakcijo pa se spet zmanjša. Prav tako ima pri imunoloških učinkih obsevanja vlogo velikost obsevalnega polja, saj se s povečevanjem obsevalnega volumna povečuje incidenca z

obsevanjem povzročene limfopenije, ki je dokazano povezana s slabšim preživetjem bolnikov, verjetno tudi zaradi oslABLJENE protitumorske imunosti.

KOMBINACIJA STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA IN ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Obsevalna tehnika SBRT, za katero so značilni manjši obsevalni volumni in visoke doze na frakcijo, se tako ponuja kot zanimiva modaliteta za kombinacije z zdravili, ki zmanjšujejo toleranco imunskega sistema na maligne celice. Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) so monoklonska protitelesa proti ligandom na T-limfocitih in/ali tumorskih celicah, denimo anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) in anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab), in delujejo tako, da zavirajo imunosupresivne mehanizme ali, kot radi rečemo, *prostijo zavore* protitumorskega imunskega sistema. Sočasno zdravljenje z ZIKT in SBRT ima tako potencial za sinergistične učinke, ki se lahko kažejo tako z izboljšano lokalno kontrolo v obsevalnem polju kot tudi z abskopalnimi učinki.

V teku so številne raziskave kombiniranega zdravljenja tako pri obsevanjih z radikalnim namenom (denimo SBRT primarnih pljučnih tumorjev v začetnem stadiju) kot pri metastatskih oblikah različnih rakov. V tej skupini ločimo oligometastatske bolnike, pri katerih s SBRT poskušamo uničiti vse makroskopske lezije in z ZIKT izboljšati oddaljeno kontrolo bolezni, in polimetastatske bolnike, pri katerih s SBRT zgolj enega ali nekaj zasevkov poskušamo povečati učinek imunoterapije preko abskopalnega učinka. Zadržek predstavlja potencial za povečano toksičnost pri kombiniranem zdravljenju, predvsem v smislu večje incidence imunsko pogojenih (avtoimunih) vnetij, ki spadajo med znane neželene učinke ZIKT. Prvi rezultati tovrstnih kliničnih raziskav kažejo na sprejemljivo toksičnost ter veliko verjetnost izboljšanih odgovorov na kombinirano zdravljenje. Nadaljnje raziskave so tako zagotovljene in številne že v teku, čeprav ostaja še precej odprtih vprašanj glede optimalne frakcionacije in časovnega zaporedja kombiniranega zdravljenja.

LITERATURA

1. Grašič Kuhar C. Mesto imunoterapije pri zdravljenju raka. *Onkologija*. 2017;21(2):6-11.
2. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):e498-e509.
3. Spiotto M, Fu YX, Weichselbaum RR. The intersection of radiotherapy and immunotherapy: mechanisms and clinical implications. *Sci Immunol*. 2016;1(3):EAAG1266. doi:10.1126/sciimmunol.aag1266.
4. Spaas M, Lievens Y. Is the Combination of Immunotherapy and Radiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer a Feasible and Effective Approach? *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:244. Published 2019 Nov 7. doi:10.3389/fmed.2019.00244.

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE Z VIDIKA MEDICINSKE FIZIKE

Aljaša Jenko, univ. dipl. fiz.

V sestavku si bomo pogledali, kakšna je načrtovana doza pri stereotaktičnem obsevanju telesa in v čem se razlikuje od doze pri standardnem obsevanju. Najprej se bomo posvetili temu, kako se predpisuje doza pri stereotaktičnem obsevanju ter kako to vpliva na njeno maksimalno vrednost. Zanimal nas bo tudi obsevalni žarek, ki se uporablja za stereotaktično obsevanje, ter kako se ta razlikuje od običajnega. Nakar si bomo na primeru tarče in štirih različnih načrtov zanjo, treh stereotaktičnih in enega standardnega, pogledali, v kolikšni meri smo dosegli pokritost tarče in kakšni so maksimumi v njej.

Stereotaktična radioterapija telesa (angl. stereotactic body radiotherapy – SBRT) je tehnika obsevanja, pri kateri lahko pri bolniku zelo natančno dovedemo visoko dozo na razmeroma majhno območje – tumor in obenem maksimalno ščitimo okoliško zdravo tkivo. Vidik medicinske fizike je pri SBRT, kot tudi na splošno v radioterapiji, bolj tehnične narave. Medicinski fiziki se pri SBRT najbolj ukvarjamo s tem, na kakšen način lahko zelo natančno dovedemo predpisano dozo v bolnika. Za to moramo pred uvedbo te tehnike na ustreznem linearnem pospeševalniku izvesti teste, ki nam pomagajo določiti natančnost ter tudi omejitve sevalnih žarkov, sistem za slikovno vodenje radioterapije (IGRT), načrtovalni sistem, postavitev bolnika in podobno. Celoten postopek je del predklinične priprave na izvajanje tehnike SBRT. Med rednim kliničnim izvajanjem medicinski fiziki in dozimetriji pripravimo obsevalne načrte, preverimo ujemanje načrtovane doze z izsevano s pomočjo fantoma ter skrbimo za izvajanje kontrole kakovosti linearnega pospeševalnika za potrebe SBRT.

V nadaljevanju si bomo bolj natančno pogledali vidik SBRT v kliničnem delu, natančneje dozno porazdelitev načrtov SBRT, in kako do nje pridemo. Za lažjo predstavbo bomo primerjali načrtovanje SBRT in standardno načrtovanje ter se posvetili razlikam med njima. Pri obeh načinih načrtovanja lahko namreč uporabimo enako tehniko izsevanja obsevalnega žarka, denimo volumetrično modelirano ločno tehniko (VMAT), enak algoritem izračuna dozne porazdelitve, enake parametre za ta izračun, enako velikost računske mreže in podobno. Razlike nastanejo pri predpisu doze na tarčo, dozni omejitvah pri pokritosti in maksimalni dozi, uporabi drugačnih obsevalnih žarkov ter pri obliki dozne porazdelitve (homogenost proti nehomogenosti).

Najprej bomo poskusili razjasniti nekatere pojme, ki so povezani z načrtovanjem obsevanja SBRT.

PREDPIS DOZE

V večini literature se pri stereotaktičnem načrtovanju predpisana doza (PD) pripisuje na določeno izodozno vrednost, običajno med 67 % in 90 %, medtem ko nam 100-odstotna izodozna vrednost vedno določa maksimalno dozo. Izbrana izodozna vrednost je odvisna od lokalizacije tumorja, od tega, kakšne so dozne omejitve na kritične organe v bližini tarče, kako strmo želimo, da doza pada od roba tarče navzven, oziroma kako velika je razlika med dozo znotraj tarče in dozo v okoliškem tkivu ter največ kolikšen maksimum doze želimo imeti v tarči.

Dozni maksimum (100-odstotna krivulja), izražen v odstotkih PD, lahko za različne predpise na izodozne krivulje dobimo z izračunom (denimo če je predpisana doza pripisana na 80-odstotno izodozo, potem ima 100-odstotna izodozna vrednost: $PD \times 100 \% / 80 \% = 125 \% PD$). Za tri različne primere tako dobimo:

- predpis na 67-odstotno izodozo (oziroma 66,6 %) nam da maksimalno dozo 150 % PD,
- predpis na 80-odstotno izodozo nam da maksimalno dozo 125 % PD ter
- predpis na 90-odstotno izodozo nam da maksimalno dozo 111 % PD.

Pri načrtovanju SBRT imamo tako omejitve za dozo v tarči na spodnji meji kar predpisano dozo, na zgornji meji pa maksimalno dovoljeno glede na način predpisa na izodozno krivuljo.

Pri standardnem načrtovanju se PD pripiše na 100-odstotno izodozno vrednost. V idealnem primeru bi to pomenilo, da je celotna tarča pokrita točno s to dozo. Seveda v realnosti tega ni mogoče doseči in smo zato po smernicah omejeni na dozni interval od 95 % do 107 % PD.

OBSEVALNI ŽAREK

Ker je pri obsevanju SBRT v primerjavi s standardnim obsevanjem doza na frakcijo visoka, nekje 6 do 25 Gy v primerjavi z okvirno 2 do 3 Gy na frakcijo, se pri načrtovanju obsevanja s tehniko SBRT uporablja žarek brez izravnalnega filtra (flattening filter free) ali FFF. Tak žarek nam omogoča večjo dozno hitrost (dose rate – DR, izraženo v MU/min) kot običajni s filtrom: 1200–1400 DR za energijo 6 MV oziroma 2400 DR za energijo 10 MV v primerjavi z okvirno 600 DR, kar omogoči hitrejši čas izsevanja žarka. Pri standardnem terapevtskem žarku je v glavi linearnega pospeševalnika vstavljen filter konične oblike, ki poskrbi, da je centralni del normaliziranega doznega profila (od 80 % dalje) na določeni standardni globini in velikosti polja raven. Oblika filtra je narejena tako, da atenuira centralni del žarka in s tem izravna profil. Zaradi atenuacije se zmanjša dozna hitrost. Ker žarek FFF tega filtra nima, ni atenuiran, zato je njegova dozna hitrost večja.

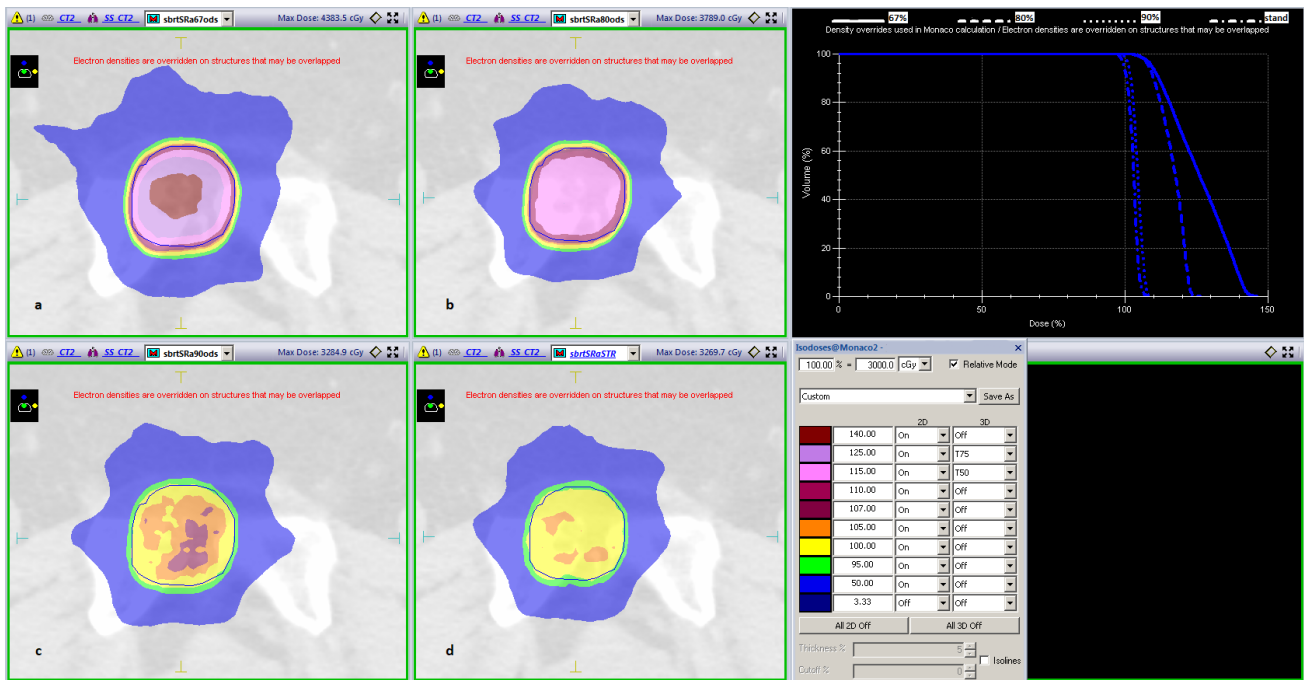
POKRITOST TARČE IN DOZNA PORAZDELITEV

Pokritost tarče z dozo je pri standardnem načrtovanju s tehniko VMAT po smernicah sprejemljiva, če velja, da je najmanj 98 % volumna planiranega tarčnega volumna (PTV) na dozi višjega ali enakega 95 % PD. Pri omejitvah za dozo blizu maksimuma pa velja, da sta lahko največ 2 % volumna PTV na dozi večja ali enaka 107 % PD. S temi omejitvami poskrbimo za relativno homogenost znotraj tarčnega volumna. Pri stereotaksiji pa potrebe po homogenosti ni. Tako je pokritost tarče pri večini lokalizacij tumorjev sprejemljiva, če velja, da je najmanj 95 % volumna PTV na dozi višjega ali enakega 100 % PD. V primeru SBRT vretenc pa je pokritost sprejemljiva že z 90 % volumna PTV. Razlog je bližina kritičnega organa – hrbtenjače. Maksimalna doza pa je omejena le točkovno, in ne volumensko ter ima vrednost 111–150 % PD, odvisno od predpisa na izodozno krivuljo.

Načrtovanje dozne porazdelitve pri tehniki SBRT tipično zastavimo tako, da imamo na robu PTV dozo 100 % PD, v notranjosti pa čim višjo možno – do maksimalne dovoljene.

Za tarčo, ki je v pljučnem tkivu, to pomeni, da imamo skoraj celoten PTV pokrit s 100 % PD, maksimum seže do 150 % PD, klinični tarčni volumen (CTV) pa je pokrit s 125 % PD ali več. Podobno je tudi pri tarči v jetrih. Če je denimo pri tarči zraven kak kritičen organ, na primer srce, potem se pokritost zmanjša zaradi doseganja dozne omejitve za srce. V obeh primerih lokalizacij je tumor običajno bolj kroglaste oblike, zato je doza zunaj tarče manjša od predpisane in pada približno v enakih intervalih od roba tarče navzven v vse smeri enako. Drugače je pri tarči v vretencu, zlasti če je tarča konkavne oblike. V takem primeru je težko doseči oboje: želeno pokritost in dozno omejitve za hrbtenjačo. Doza je zato bolj nehomogena v tarči in zunaj nje. Območje doze, večje od 100 % PD, se lahko zaradi ščitenja hrbtenjače in vseh drugih omejitev razleze tudi zunaj tarče. V takem primeru je potreben posvet z radioterapevtom o tem, kaj je najbolj smiselno narediti in čemu dati prednost: pokritosti tarče, doznim omejitvam za kritične organe ali omejitvam visoke doze zunaj tarče.

Iz slike 1 (na naslednji strani) lahko razberemo, kako se spremeni doza na PTV za štiri različne primere: a) načrt SBRT z doznim predpisom na 67-odstotno krivuljo, b) načrt SBRT z doznim predpisom na 80-odstotno krivuljo, c) načrt SBRT z doznim predpisom na 90-odstotno krivuljo ter d) standardni načrt za VMAT-tehniko. Pokritost tarče je v vseh primerih dosežena, tudi standardni načrt doseže pokritost za tehniko SBRT (95 % volumna PTV na 100 % PD ali več). Razlika se pojavi pri zastopanosti višjih doz, kar se najbolje vidi iz doznovolumenskega DVH-diagrama, ki prikazuje, kolikšen del volumna tarče ali organa je na določeni dozi. Srednja vrednost doze za PTV se tako pri različnih načrtih pomika proti višjim vrednostim: za standardni načrt je enaka 30,8 Gy, za načrte SBRT pa 31,3 Gy (a), 35,0 Gy (b) in 37,7 Gy (c). Volumenska omejitve doze blizu maksimuma je za standardni načrt dosežena (2 % pod 107 % PD), prav tako noben načrt SBRT ne preseže svoje omejitve za maksimalno dozo (111 % za primer a), 125 % za b) ter 150 % za c) primer).



Slika 1: Zgornje slike prikazujejo dozne porazdelitve za štiri različne primere obsevalnih načrtov za isti tarčni volumen: a, b in c so načrti SBRT, d pa je standardni načrt. V vseh primerih so uporabljene iste konture, predpisana doza (30 Gy v petih frakcijah), omejitve za kritične organe, tehnika obsevanja VMAT ter postavitev obsevalnega loka, parametri algoritma izračuna doze. Razlika je v predpisu PD na izodozno krivuljo za načrte SBRT: 67 % (a), 80 % (b), 90 % (c), medtem ko je pri standardnem načrtu uporabljen predpis PD na 100-odstotno krivuljo. Pri načrtih SBRT je uporabljen žarek brez izravnalnega filtra (žarek FFF) energije 6 MV, pri standardnem načrtu pa je uporabljen običajen žarek 6 MV (z izravnalnim filtrom). Skrajno desno spodaj je prikazana skala izodoznih krivulj, na kateri ima 100-odstotna izodoza vrednost 30 Gy, nad njo pa doznovolumenski histogram (DVH) za PTV za vse štiri načrte.

Prikazani primer je eden preprostejših – kroglasta tarča, ki nima blizu kritičnih organov ter večje število frakcij (večje za tehniko SBRT). Rezultati primerjave bi bili drugačni, če bi imeli denimo konkavno tarčo v bližini hrbtenjače in le eno frakcijo. V takem primeru se standardni načrt ne bi mogel niti približati pokritosti in restrikcijam, doseženim z načrti SBRT.

Kot je bilo prikazano na primeru, načrtovanje obsevanja s tehniko SBRT poteka nekoliko drugače kot standardno. Poleg razlike v načrtovanju pri SBRT-tehniko obsevanja obstajajo tudi razlike pri drugih vidikih tega procesa, na primer: pripravi bolnika, vrisovanju struktur, slikovnem vodenju obsevanja, dodatni kontroli linearnega pospeševalnika in podobno. Vse te razlike so pomembne za izvedbo uspešnega obsevanja SBRT.

LITERATURA

1. ICRU 83, Journal of the ICRU Vol 10 No 1 (2010), Report 83, Oxford University Press.
2. Phase II/III Study of Image-Guided Radiosurgery/SBRT for Localized Spine Metastasis---RTOG CCOP Study; RTOG | Clinical Trials | Study Number 0631.
3. Benedict et al.: Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101, Med. Phys. 37 (8), August 2010.

OLIGOMETASTATSKA BOLEZEN IN STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE

asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med.

Oligometastatska bolezen je stanje, pri katerem je prisotnih nekaj oddaljenih zasevkov v posameznih organih, ob tem pa je breme boleznij majhno. Pri izbranih oligometastatskih bolnikih lahko z lokalnim zdravljenjem dosežemo celo ozdravitev. Med lokalna zdravljenja štejemo kirurgijo in druge ablativne metode, v zadnjem času tudi stereotaktično obsevanje.

V 19. stoletju je bil kirurg Halsted začetnik teorije, da se rakaste celice širijo iz primarnega tumorja sprva v regionalne bezgavke in nato v oddaljene organe. Prav zaradi tega se je pri zdravljenju solidnih tumorjev uveljavila radikalna kirurgija z obsežnimi resekcijami, ki so bile pogosto mutilantne. V osemdesetih letih prejšnjega stoletja pa je Fisher osnoval novo teorijo o širjenju raka, tako imenovano sistemsko teorijo, kar pomeni, da so ob prisotnosti primarnega tumorja rakaste celice že drugje po telesu. Sistemsko in druge modalitete zdravljenja so dobile večji pomen pri zdravljenju raka, v ospredju ni bila le kirurgija. Leta 1995 pa sta Hellman in Weichselbaum definirala oligometastatsko bolezen, in sicer stanje, pri katerem se rakaste celice že razširijo izven primarnega tumorja, vendar je bolezen omejena na nekaj zasevkov in posamezne organe. Gre za bolnike z majhnim bremenom boleznij. V zadnjih letih narašča zanimanje za zdravljenje oligometastatske boleznij predvsem zaradi morebitnega izboljšanja preživetja in potencialne ozdravitve.

Prvi opisi ozdravitve bolnikov z oligometastatsko boleznijo segajo že v leto 1930. To so bili predvsem prikazi primerov bolnikov z rakom ledvic, ki so bili zdravljeni s kirurško resekcijo primarnega tumorja in zasevka v pljučih, pri katerih dolgoročno niso opazili ponovitve boleznij. Več kliničnih dokazov o potencialni ozdravitvi bolnikov z oligometastatsko boleznijo smo dobili pri bolnikih s kolorektalnim rakom, pri katerih je bila opravljena resekcija jetrnih zasevkov. Fong in sodelavci so že leta 1999 poročali o 37-odstotnem petletnem in 22-odstotnem desetletnem celokupnem preživetju pri bolnikih s kolorektalnim rakom po resekciji jetrnih zasevkov, kar pomeni, da so pri približno petini bolnikov dosegli ozdravitev. Boljšo prognozo so imeli bolniki z manjšim številom zasevkov, z zasevki, manjšimi od 5 cm, negativnimi resekcijskimi robovi, negativnimi bezgavkami po resekciji primarnega tumorja in z nižjim tumorskim markerjem. Vpliv lokalnega zdravljenja na preživetje metastatskih bolnikov ni opisan samo pri kolorektalnem raku, ampak tudi pri drugih tumorjih, na primer pri sarkomih, pri katerih je resekcija zasevkov v pljučih standardno zdravljenje.

Kim in sodelavci so poročali o 50-odstotnem petletnem celokupnem preživetju pri izbranih bolnikih s sarkomom, pri katerih je opravljena resekcija pljučnih zasevkov. Pastrino in sodelavci so opravili pregled 5.206 bolnikov, ki so bili operirani zaradi zasevkov v pljučih različnih primarnih tumorjev, in ugotovili, da je preživetje odvisno od števila zasevkov in intervala brez boleznij. Na podlagi tega lahko sklepamo, da je oligometastatska bolezen stanje, ki obstaja pri različnih tumorjih, neodvisno od histologije.

Do zdaj predstavljene raziskave so retrospektivne, prospektivna raziskava, pri kateri so opazovali vpliv lokalnega zdravljenja na preživetje pri metastatskih bolnikih, je bila objavljena leta 2017. Ruers in sodelavci so primerjali celokupno preživetje bolnikov z neresektabilnimi zasevki v jetrih kolorektalnega raka. Prejeli so sistemsko zdravljenje v kombinaciji z lokalno terapijo (radiofrekvenčno ablacijo ali operacijo) ali samo sistemsko zdravljenje. Bolniki, ki so bili zdravljeni kombinirano, so imeli statistično boljše osemletno preživetje v primerjavi z drugo skupino bolnikov (36 % v primerjavi z 9 %). Lahko sklepamo, da lokalno zdravljenje vpliva na preživetje bolnikov z oligometastatsko boleznijo.

Poleg kirurgije in drugih ablativnih metod v zadnjih letih postaja pomemben del zdravljenja tudi stereotaktično obsevanje (*SBRT – Stereotactic body radiotherapy*). Gre za visoko natančno, neinvazivno in slikovno vodeno obliko hipofrakcioniranega obsevanja, s katero tumorsko tkivo prejme 1–8 visokodoznih obsevalnih odmerkov, ob tem pa so zdrava tkiva čim manj obsevana. S SBRT dosežemo odlično lokalno kontrolo in malo toksičnih sopojavov. Bolniki z oligometastatsko boleznijo, ki so bili zdravljeni s SBRT, imajo primerljivo lokalno kontrolo

in preživetje v primerjavi z bolniki zdravljeni s kirurgijo ali drugimi ablativnimi metodami. Randomizirane raziskave, v kateri bi primerjali posamezne metode lokalnega zdravljenja, sicer še ni bilo opravljene.

Pomen obsevanja pri zdravljenju oligometastatske bolezni so potrdile že nekatere prospektivne raziskave. Gomez in sodelavci so opazovali vpliv obsevanja kot lokalnega zdravljenja pri oligometastatskem nedrobnoceličnem raku pljuč. Bolniki, ki so bili tudi obsevani, so imeli statistično boljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo sistemsko zdravljenje (41,2 meseca v primerjavi s 17,0 meseci).

Prelomna pa je bila raziskava Palme in sodelavcev iz leta 2019. Gre za prvo prospektivno randomizirano raziskavo, pri kateri so primerjali paliativno zdravljenje v primerjavi s SBRT pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo; slednji so imeli izboljšano celokupno preživetje in preživetje brez progressa bolezni. Avtorji so leta 2020 objavili še rezultate daljšega sledenja bolnikov: petletno celokupno preživetje je bilo 17,7-odstotno pri paliativno zdravljenih bolnikih in 42,3-odstotno pri bolnikih, zdravljenih s SBRT ($p = 0,006$).

Letos je skupina strokovnjakov s področja SBRT in oligometastatske bolezni pripravila soglasje glede definicije oligometastatske bolezni z vidika onkologa radioterapevta. Sklenili so, da je koncept oligometastatske bolezni neodvisen od tipa primarnega tumorja ali področja zasevkov. Ugotovili so, da trenutno ne poznamo uveljavljenega označevalca, ki bi nam pomagal razlikovati med oligometastatsko in polimetastatsko boleznijo. Pri odkrivanju metastaz ni soglasja glede najbolj primerne slikovne diagnostike pri posameznih področjih. Skupina strokovnjakov ni določila zgornje meje števila zasevkov, ki jih je še mogoče zdraviti s SBRT, temveč je odvisna od možnosti varnega obsevanja oligometastaz. Prav tako niso določili največje možne velikosti zasevka, ki je tudi odvisna zlasti od doseganja varne doze na zdrave organe.

Oligometastatsko bolezen ločujemo na sinhrono (zasevki prisotni ob odkritju primarnega tumorja) in metahrono (zasevki se pojavijo 3 do 6 mesecev po odkritju primarnega tumorja). Polimetastatski bolniki, ki so bili zdravljeni s sistemsko terapijo in pri katerih je prišlo do zmanjšanja tako števila kot velikosti metastaz, lahko postanejo bolniki z oligometastatsko boleznijo. Pri tej skupini bolnikov lokalno zdravljenje lahko vpliva predvsem na podaljšanje časa do progressa bolezni in na lokalno kontrolo.

SBRT pridobiva čedalje večjo vlogo pri zdravljenju oligometastatske bolezni, vendar je na dokončno potrditev treba počakati na izsledke prospektivnih randomiziranih raziskav, ki so trenutno v teku.

LITERATURA

1. Hellman S, Weichselbaum R. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8–10.
2. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: 1–17.
3. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein Jr GR, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, Phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1558–65.
4. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019; 393: 2051–8.
5. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol* 2020; 148: 157–166.
6. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2830–2838.

STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA MOŽGANSKIH TUMORJEV

dr. Marija Skoblar Vidmar, dr. med.

Obdobje stereotaktične radiokirurgije (SRS) se je začelo v zgodnjih petdesetih letih prejšnjega stoletja. Od takrat se intenzivno razvija in je danes vse bolj priljubljen način zdravljenja številnih malignih in benignih možganskih tumorjev, funkcionalnih nevroloških motenj, intrakranialnih žilnih malformacij in nevralgij. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) sta na voljo dva načina izvedbe SRS z linearnima pospeševalnikoma: sistem Brainlab Novalis, ki uporablja nekoplanarne dinamične loke (uveden leta 2011) in novi sistem TrueBeam s programsko opremo HyperArc (letošnja pridobitev) z možnostjo monoizocentričnega obsevanju multiplih možganskih metastaz (MM).

DEFINICIJA IN ZGODOVINA

SRS je način obsevanja, kjer se v eni ali omejenem številu frakcij (do 5) aplicira visoka tumorska doza, ki je predpisana na natančno definirano in imobilizirano tarčo znotraj lobanje.

Izraz stereotaktična radiokirurgija (SRS) je prvič omenil švedski nevrokirurg Lars Leksell v zgodnjih petdesetih letih prejšnjega stoletja, ko je bila objavljena prva publikacija z naslovom The Stereotactic Method and Radiosurgery of the Brain v časopisu Acta Chirurgica Scandinavica. Prvi je uporabil prototip današnjega gama noža (ang. gamma knife), ki je postal prvi komercialni sistem za izvedbo SRS. Zanimivo je, da je že v tem času Leksell eksperimentiral tudi s protonsko radiokirurgijo. Njegovo delo je spodbudilo razvoj te veje, zato so se leta 1980 za potrebe SRS poleg gama noža začeli uporabljati tudi linearni pospeševalniki. Danes so v uporabi številni komercialni sistemi (Gamma Knife, Linac Novalis, Cyber Knife), ki vsi uporabljajo fotonske žarke in so med seboj primerljivi po učinkovitosti. Morebitna klinična superiornost protonske radiokirurgije za zdaj še ni potrjena, za kar so potrebne temeljite radiobiološke in dozimetrične analize, kot tudi analize kliničnih rezultatov ter toksičnega profila.

INDIKACIJE

Zadnjih 50 let SRS postaja vse bolj priljubljena. Sledila je razvoju IGRT (ang. Image Guided Radiation Therapy) in tehnološkemu napredku radioterapije. Indicirana je za zdravljenje primarnih ali sekundarnih malignih možganskih tumorjev, benignih možganskih tumorjev, funkcionalnih nevroloških motenj, žilnih malformacij in nevralgij. Lahko je del kompleksnega onkološkega zdravljenja ali kot samostojna metoda.

Najbolj razširjena indikacija je zdravljenje možganskih metastaz (MM). Incidenca MM dramatično narašča zadnjih 20 let zaradi novih terapevtskih možnosti in zaradi boljšega preživetja bolnikov z malignimi tumorji. Npropustnost krvnomožganske bariere onemogoča prehod sistemske terapije, zato so možgani »sigurna cona« za metastaze, najpogosteje pljučnega karcinoma, karcinoma dojke, ledvice in malignega melanoma. V zdravljenju MM je bila SRS prvič evaluirana v kombinaciji z WBRT (ang. Whole Brain Radiation Therapy) nasproti WBRT kot samostojni obliki zdravljenja. Dve randomizirani raziskavi sta dokazali, da dodatek SRS k WBRT izboljša preživetje (mediano celokupno preživetje 6,6 meseca v primerjavi s 4,9 meseca, $p = 0,04$). Ti zgodnji raziskavi sta uveljavili vlogo SRS v zdravljenju MM, ki je do takrat pripadala WBRT. Sčasoma so namreč ugotovili negativno vlogo WBRT na nevrokognitivno funkcijo in s tem na kakovost življenja bolnikov. Poznejše raziskave (Aoyama, Chang, Kocher) so pokazale, da dodatek WBRT k SRS izboljša intrakranialno kontrolo bolezni, vendar brez vpliva na preživetje.

Neposredna primerjava med klasično kirurgijo in SRS je nesmiselna zaradi različnih indikacij. Večje metastaze z učinkom mase namreč zahtevajo klasičen nevrokirurški pristop. Po drugi strani je majhna metastaza v funkcionalno pomembnih (elokventnih) regijah možganov nedvomna indikacija za SRS. SRS ima vlogo v kooperativnem obsevanju ležišča in morebitnega ostanka metastaze po nevrokirurški odstranitvi. Novejše

raziskave nakazujejo korist predoperativne SRS za lezije, kjer je poznejša resekcija neizogibna, vendar so potrebne prospektivne raziskave za potrditev tega pristopa.

Z napredkom tehnologije in radiokirurških tehnik ter zaradi ugotovljene toksičnosti WBRT se je SRS uveljavila tudi v zdravljenju multiplih MM. Velika raziskava Yamamota (Lancet, 2014) je pokazala, da je celokupno preživetje enako tako v skupini bolnikov, zdravljenih s SRS zaradi dveh do štirih metastaz, kot v skupini, zdravljenih zaradi petih do desetih metastaz. Treba je poudariti, da poleg števila metastaz na preživetje vplivajo tudi bolnikovo splošno stanje, starost, histologija in ekstrakranialna kontrola primarne bolezni. Za bolnike z multiplimi MM je treba upoštevati vse našteje podatke in se multidisciplinarno odločiti o načinu zdravljenja, ker imata obe metodi mesto v zdravljenju bolnika z multiplimi MM.

Kombinacija imunoterapije in SRS ima sinergični učinek v inhibiciji tumorske rasti in tudi v indukciji abscopal učinka neobsevanih metastatskih sprememb. Raziskava na bolnikih z malignim melanomom je ugotovila boljšo lokalno kontrolo, če se ipilimumab (protitelo CTLA-4) aplicira istočasno s SRS, kot če je aplikacija sekvenčna. Pomembno je, da se SRS vključi v prospektivne raziskave in da bolniki z multiplimi MM niso samodejno izključeni iz evaluacije novih zdravil.

Poleg MM se na OIL s SRS zdravijo benigni možganski tumorji, kot sta meningeom ali švanom, maligni ali nizkomaligni gliomi, redki možganski tumorji, kot je papilarni tumor pinealne regije, kraniofaringeom ali adenom hipofize.

ODMEREK PRI STEREOTAKTIČNI RADIOKIRURGIJI

SRS je lahko izvedena v eni frakciji ali hipofrakcionirano do največ pet frakcij, kar je arbitrarni dogovor. Za večje lezije ali za lezije, ki so v bližini funkcionalno pomembnih regij, ima namreč hipofrakcionacija radiobiološko prednost. Še vedno so aktualni rezultati raziskave RTOG 90-05; odmerek (doza) se predpiše glede na velikost tarče 15–24 Gy v eni frakciji, za vestibularne švanome pa tudi manj (13 Gy). V primeru hipofrakcionirane SRS je najpogostejša frakcionacija 30 Gy v petih frakcijah ali 27 Gy v treh frakcijah. Dozne omejitve na rizične organe so navedene v tabeli 1.

Tabela 1: Dozne omejitve na rizične organe.

OAR	Največji volumen nad omejitvijo	1 frakcija/Gy	3 frakcije/Gy	5 frakcij/Gy
Optična živca/kijazma	D_{max} (0,1 cm ³)	< 8	< 15	< 22,5
Kohleji	D_{mean}	< 9	< 17,1	< 25
Možgansko deblo	D_{max} (0,1 cm ³)	< 15	< 23,1	< 31
Hrbtenjača	D_{max} (0,1 cm ³)	< 14	< 21,9	< 30
Možgani – PTV	D 10 cm ³	< 12		
	D 20 cm ³		< 21	
	D 7 cm ³			< 28,5
Očesna bulbosa	D_{max} (0,1 cm ³)	< 8		

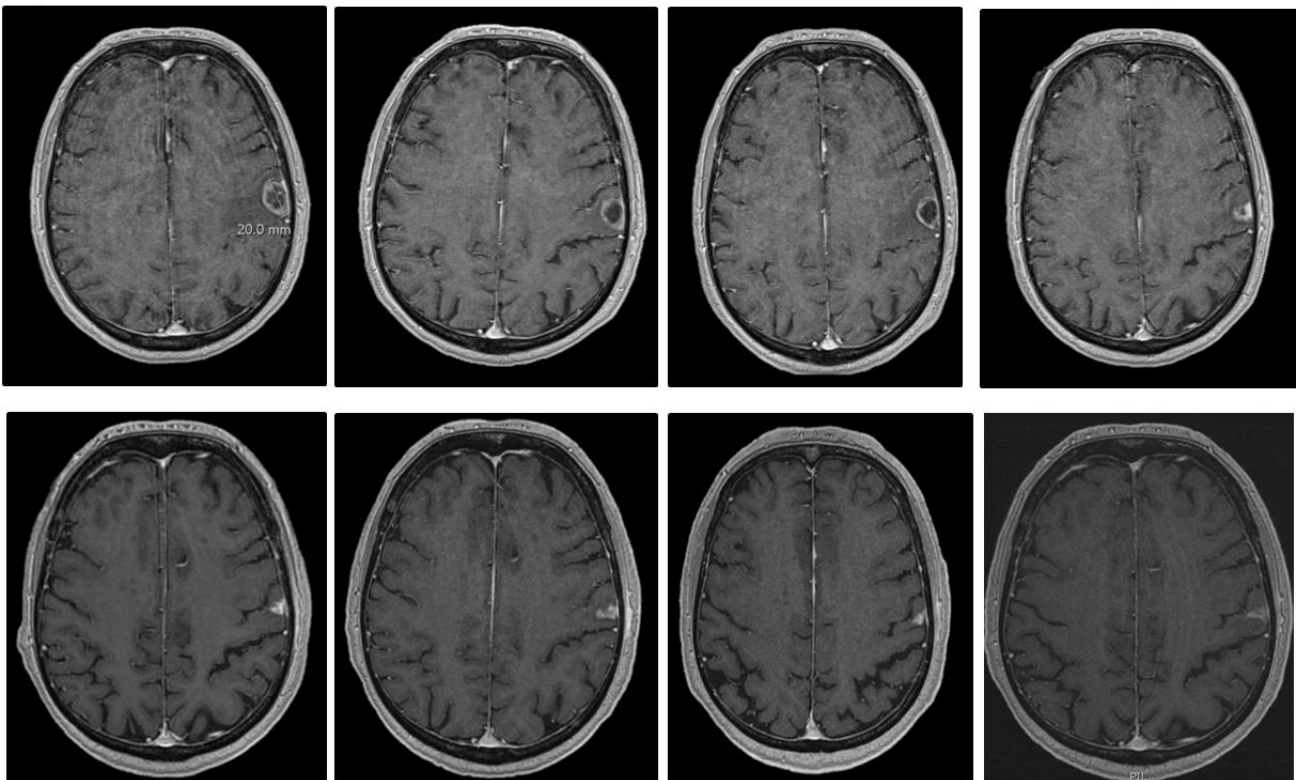
SPREMLJANJE PO STEREOTAKTIČNI RADIOKIRURGIJI

Pri spremljanju bolnikov po opravljeni SRS se uporabljajo slikovne in funkcionalne metode: MR glave s perfuzijo, MR spektroskopija in FET-PET CT. Intervali sledenja se razlikujejo glede na diagnozo. Maligne možganske tumorje (primarne ali sekundarne) spremljamo vsake tri mesece, benigne pa na šest do 12 mesecev.

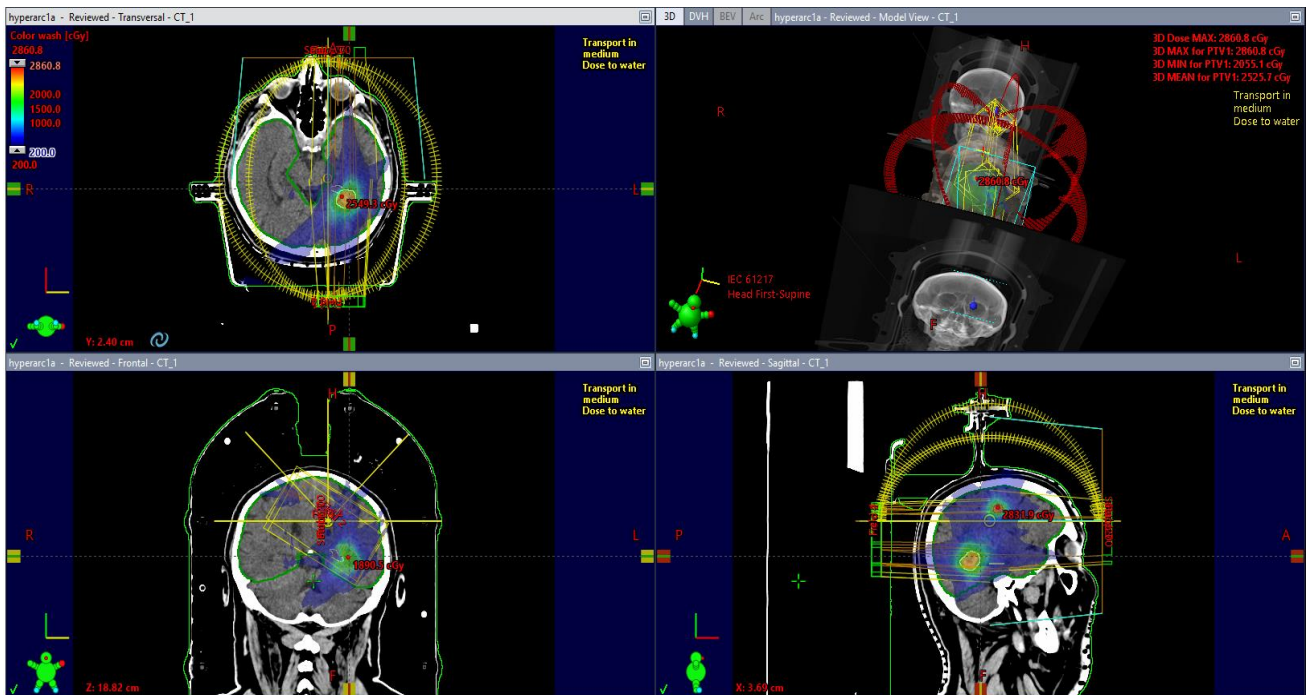
STRANSKI UČINKI STEREOTAKTIČNE RADIOKIRURGIJE

Akutni stranski učinki po SRS nastanejo zaradi poškodbe krvnomožganske pregrade in povečanja edema. Klinično se najpogosteje kažejo z glavobolom, v manj kot 5 % primerov pa z epileptičnim napadom ali poslabšanjem nevroloških simptomov. Pozni stranski učinek obsevanja je radiacijska nekroza (RN). Pojavljati se začne po šestih mesecih po SRS. Razlikovanje med tumorskim progresom in RN pomeni izziv v vsakdanjem

delu. Incidenca RN po SRS je 5- do 25-odstotna. Če je RN simptomatska oziroma so simptomi podobni progresu tumorja, se bolniku predpiše kortikosteroidna terapija ali bevacizumab. V primeru refraktorne RN, ali če se kljub opravljeni diagnostiki ne ve, ali gre za progres ali za RN, je indiciran nevrokirurški poseg.



Slika 1: Solitarna metastaza adenokarcinoma pljuč, obsevana julija 2015 s TD 20 Gy, postopen regres v petih letih sledenja, zadnja MR-preiskava glave opravljena februarja 2020.



Slika 2: Del obsevalnega načrta s tehniko HyperArc– monoizocentrično obsevanje več možganskih metastaz.

SRS je neinvazivna in učinkovita metoda zdravljenja z naraščajočim številom indikacij in obvladljivimi stranskimi učinki

LITERATURA

1. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-91. 21.
2. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014;15:387–95.
3. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037–44.
4. Telera S, Fabi A, Pace A, Vidiri A, Anelli V, Carapella CM, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. *J Neurooncol.* (2013) 113:313–25.
5. O'Beirn M, Benghiat H, Meade S, et al. The Expanding Role of Radiosurgery for Brain Metastases. *Medicines (Basel)*. 2018;5(3):90.

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE TUMORJEV PLJUČ

doc. dr. Karmen Stanič, dr. med.

S stereotaktičnim obsevanjem (SBRT) zdravimo bolnike z zgodnjo obliko neoperabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDPR), pa tudi bolnike z operabilnim rakom, ki operacijo odklonijo. Nepogrešljiva je tudi v zdravljenju lokalnih recidivov, oligometastatske bolezni, oligoprogresov in oligorezistentne bolezni. Bolnikom z NDPR stadija I SBRT pljuč omogoča lokalno kontrolo tumorja, ki je primerljiva s kirurškim pristopom zdravljenja, in daljše petletno preživetje kot standardno obsevanje. Metoda povzroča razmeroma majhno toksičnost in je primerna tudi za starejše bolnike ter bolnike s slabšo pljučno funkcijo. Skupni čas zdravljenja se v primerjavi s standardnim 3D-RT skrajša na teden do dva, saj je število obsevanj manjše, zato je zdravljenje za bolnika ugodnejše in omogoča večjo kakovost življenja, predvsem starejših bolnikov

Uvod

Pljučni rak je bil v Sloveniji leta 2017 četrti najpogostejši med vsemi raki, zbolelo je skoraj 1.500 bolnikov. Najboljše možnosti za ozdravitev imajo bolniki v zgodnjem stadiju bolezni, vendar takšnih odkrijemo le 15 %. Standardno zdravljenje teh bolnikov je operacija, a jo je mogoče izvesti le pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti in brez resnejših spremljajočih bolezni. Delež teh bolnikov pa je razmeroma majhen, saj je pljučni rak pogost pri starejših bolnikih, ki imajo veliko sočasnih bolezni, predvsem povezanih s kajenjem. Pri bolnikih, kjer operacija ni mogoča ali jo bolnik odkloni, nudi SBRT pljuč možnost neinvazivnega zdravljenja s primerljivo lokalno kontrolo in preživetjem.

Alternativne oblike zdravljenja so standardno tridimenzionalno konformno obsevanje (3D-CRT), radiofrekvenčna ablacija ali le podpora terapija, ki pa dajejo slabše rezultate lokalne kontrole in preživetja. Pljuča so tudi eno najpogostejših mest zasevkov drugih primarnih rakov in tudi pri teh bolnikih je lahko SBRT ena možnih oblik zdravljenja. SBRT je doživelo preporod tudi pri oligometastatskih bolnikih, tako ugotovljenih ob diagnozi kot tudi po zdravljenju, ob oligoperzistentni bolezni ali oligoprogresu.

INDIKACIJE ZA STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE PLJUČ NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo zdravljenje s SBRT-tehniko uvedli aprila 2016. Vse bolnike s pljučnim rakom predhodno obravnavamo na multidisciplinarnem konziliju, kjer odločitev o najprimernejšem zdravljenju podamo na podlagi izvidov opravljenih preiskav, stadija bolezni, starosti in spremljajočih bolezni. Obsevamo bolnike, ki imajo potrjeno citološko ali histološko diagnozo nedrobnoceličnega pljučnega raka, a tudi brez nje, če je sprememba v pljučih po mnenju radiologa zelo verjetno maligni tumor, nadaljnji diagnostični postopek pa bi ogrozil bolnikovo življenje. Poleg tega morata vsaj dve CT-preiskavi potrditi rast tumorja, preiskava PET/CT pa kopičenje FDG v tumorju. Obsevamo tumorje, ki so manjši od 5 cm in niso obdani z atelektazo. Ne obsevamo pa tumorjev, ki ležijo znotraj 1 cm od sapnika in glavnih bronhov in tumorjev, ki se vraščajo v centralne mediastinalne strukture (denimo velike žile, požiralnik, trahejo), ki jih imenujemo tudi ultracentralni tumorji. Bolniki morajo biti v primerni kondiciji za sodelovanje pri postopku priprave in obsevanja (stanje zmogljivosti po WHO 0–3). Relativno kontraindikacijo predstavljajo bolniki s pljučno fibrozo, saj je v številnih retrospektivnih raziskavah obsevanje s SBRT-tehniko pri teh bolnikih pokazalo veliko stopnjo toksičnosti gradusa 5.

Pljuča so radiolucentna na rentgenskih slikah, zato so tumorji, ki so radiopačni, dobro vidni tudi pri slikovno vodenem obsevanju brez uporabe kontrastnega sredstva ali markerjev, kar je velika prednost takšnega obsevanja. Glavni izzivi obsevanja pljučnih tumorjev so gibanje samega tumorja in torakalnih organov ter zunanji premiki bolnika. Za upoštevanje vpliva premika tumorja in organov se pri SBRT-tehniko uporablja 4D-CT, ki pokaže gibanje tumorja v vseh fazah dihanja, kar nato upoštevamo pri vrisovanju. Za zmanjšanje zunanjih

premikov pa uporabljamo različne imobilizacijske postopke (vakuumsko blazino, dolgo masko, abdominalno kompresijo).

Bolnike obsevamo z ablativno celokupno dozo v eni do osmih frakcijah z dozo na frakcijo vsaj 6 Gy. Za dobro lokalno kontrolo je potrebna biološko ekvivalentna doza (BED), višja od 100 Gy. Tako obsevani bolniki so imeli v eni od raziskav 83-odstotno lokalno kontrolo, bolniki, ki so prejeli manj kot 100 Gy, pa le 36-odstotno. Po drugi strani pa je zviševanje BED-doze nad 146 Gy v metaanalizi 34 opazovalnih študij celo negativno vplivalo na preživetje.

Bolniki se obsevajo vsak dan ali vsak drugi dan. Število frakcij se razlikuje glede na lokacijo in velikost tumorja, kar je prikazano v tabeli spodaj.

Tabela 1. Skupna doza in število frakcij glede na lokacijo in velikost tumorja

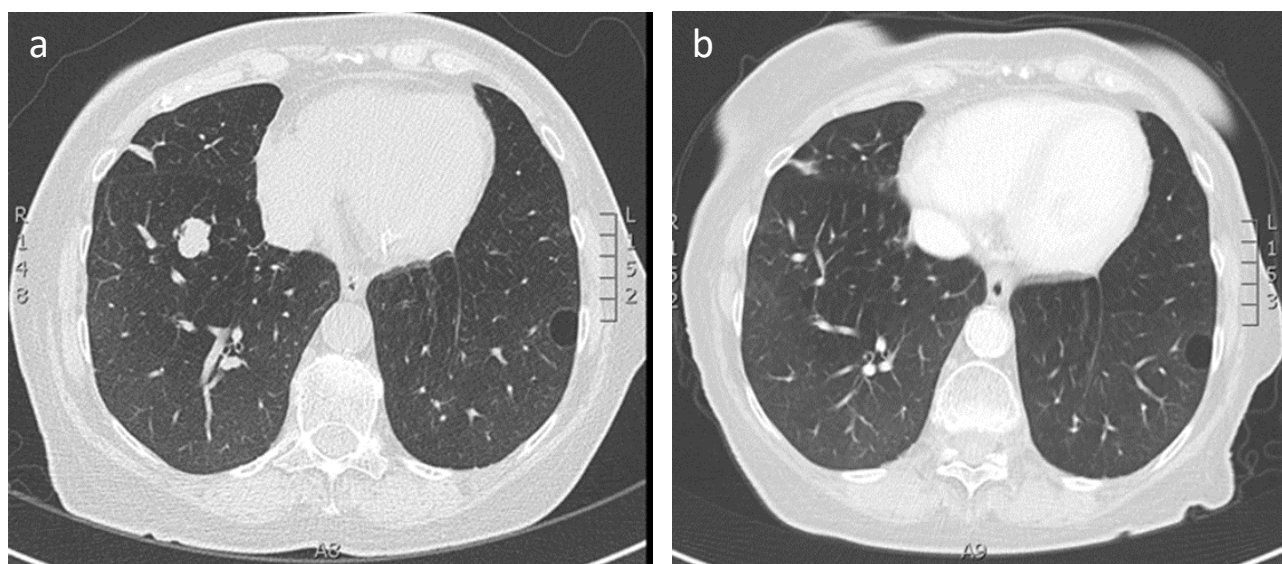
Totalna doza	Število frakcij	Primer indikacije
25–34 Gy	1	periferni majhni tumorji (≤ 2 cm), oddaljeni ≥ 1 cm od prsne stene
45–60 Gy*	3	periferni tumorji, oddaljeni ≥ 1 cm od prsne stene
48–50 Gy	4	centralni ali periferni tumorji ≤ 4 –5 cm, predvsem < 1 cm od prsne stene
50–55 Gy	5	centralni ali periferni tumorji, oddaljeni < 1 cm od prsne stene
60–70 Gy	8	centralni tumorji

* Po korekciji nehomogenosti pri 3 x 20 Gy je bila dejanska doza 3 x 18 Gy

TOKSIČNOST ZDRAVLJENJA S STEREOTAKTIČNIM OBSEVANJEM

V primerjavi s standardnim 3D-RT so pri SBRT-tehniki poročali o manj pogostem ezofagitisu (8 % proti 30 %), pnevmonitisu (19 % proti 34 %) in dispneji (67 % proti 81 %). Toksičnost je odvisna od lokacije tumorja. Pri centralno ležečih tumorjih je večja možnost perforacije požiralnika in krvavitve, ki je lahko tudi usodna. Zapleti gradusa 5 so možni tudi pri pnevmonitisu in pneumoniji. Pri periferno ležečih tumorjih pa bolniki navajajo bolečine in možnost frakture reber. Stopnja toksičnosti nekoliko narašča po daljšem času sledenja.

Obsevanje pljuč s SBRT-tehniko varno in uspešno uporabljamo že nekaj let, vključena je tudi v slovenske smernice zdravljenja NDPR.



Slika 1: Primer zdravljenja. CT slika pljuč (a) pred zdravljenjem in (b) 16 mesecev po zdravljenju s SBRT-tehniko (5 x 11 Gy).

LITERATURA

1. Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, 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: e305–16.
2. Ball D, Mai GT, 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 Apr;20(4):494-503. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30896-9.
3. Videtic GM, Hu C, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, Schild SE, Komaki R, Urbanic JJ, Timmerman RD. A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 757-764 [PMID: 26530743 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2260].
4. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, Timmerman R. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 677-682 [PMID: 19251380 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.042].
5. 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; 37:1316-1325. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00622>.

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE TUMORJEV JETER

izr. prof. dr. Irena Oblak, dr. med., Nika Dobnikar, dr. med.

Stereotaktično obsevanje se kot nova metoda zdravljenja v zadnjih letih uporablja pri primarnih jetrnih tumorjih, še pogosteje pa pri solitarnih jetrnih zasevkih. Omogoča odlično lokalno kontrolo bolezni in ob skrbno izbranih bolnikih tudi dolgo preživetje brez bolezni.

V jetrih pogosteje najdemo zasevke kot primarne tumorje. Jetrne zasevke opažamo najpogosteje pri raku debelega črevesa in danke, saj se pri približno 50 % bolnikov sinhrono ali metahrono pojavijo solitarni ali številni zasevki. Pogosto v jetra zasevajo tudi rak dojke, pljuč, trebušne slinavke, želodca, požiralnika, melanom ter nekateri drugi. Večina zasevkov v jetrih je multiplih in pri 70–90 % bolnikov operacija ni mogoča. Pri več kot 75 % bolnikov vzniknejo v obeh jetrnih lobusih in pri večini opažamo zasevke hkrati tudi v drugih organih.

JETRNI ZASEVKI

Kirurška resekcija zasevkov v jetrih, ki je zdravljenje izbora vsaj pri raku debelega črevesa in danke, omogoča 50–60 % petletno preživetje in več kot 20 % bolnikom omogoča dolgo preživetje brez bolezni. Vendar pa je za operacijo primernih le 10–20 % bolnikov bodisi zaradi njihovega slabega splošnega stanja in pomembnih sočasnih bolezni bodisi zaradi razširjenosti in lokalizacije zasevkov. V tem primeru lahko uporabimo številne druge razpoložljive metode, kot so radiofrekvenčna ablacija (RFA), ablacija z mikrovalovi, krioterapija, transarterijska kemoembolizacija (TACE) ali v zadnjem času tudi stereotaktična radioterapija (SBRT).

PRIMARNI JETRNI TUMORJI

Pri primarnih jetrnih tumorjih je zdravljenje izbora kirurška resekcija, ki pa ni vedno izvedljiva. Tudi v tem primeru lahko izberemo kot razpoložljivo metodo SBRT, ki se pri hepatocelularnem karcinomu lahko uporablja tudi kot premostitveno zdravljenje do transplantacije.

USPEŠNOST SBRT IN PRIMERLJIVOST Z OSTALIMI METODAMI ZDRAVLJENJA

SBRT je ob upoštevanju indikacij pri zdravljenju jetrnih metastaz in hepatocelularnega karcinoma primerljiva oziroma komplementarna metoda preostalim ablativnim tehnikam. V sistematičnem pregledu in metaanalizi so v primerjavi SBRT ter RFA dokazali boljšo dveletno lokalno kontrolo pri zdravljenju jetrnih metastaz (83,6 %, 60 %, $p < 0,001$) ter primerljivo dveletno lokalno kontrolo pri zdravljenju hepatoceličnega karcinoma (84,5 %, 79,5 %, $p: 0,431$) s primerljivo toksičnostjo. SBRT je novejša metoda visoko natančnega obsevanja in je rezultat vse boljše strojne in programske opreme ter pridobitve potrebnega znanja s tega področja. Omogoča 70- do 100-odstotno dveletno lokalno kontrolo in 60- do 90-odstotno dveletno celokupno preživetje. Ker imajo jetra paralelno organiziranost, lahko majhen volumen obsevamo z zelo visoko dozo brez pomembnih funkcionalnih zapletov. Pri SBRT-tehnikah posredujemo visoko dozo na tarčni volumen – zasevek v eni ali nekaj frakcijah. Ob tem lahko dosežemo strm dozni padec proti sosednjim zdravim tkivom, kar posledično vodi v ugodni toksični profil. Primerna je za izbrane bolnike z neoperabilnimi jetrnimi zasevki, zasevki blizu velikih žil, za bolnike s portalno karcinomsko vensko trombozo, za bolnike v slabšem splošnem stanju ali s sočasnimi boleznimi ter za tiste, ki zavrnejo operacijo. Gre za neinvazivno in nebolečo metodo, ki jo bolniki dobro prenašajo, pri kateri anestezija ni potrebna ter omogoča ambulantno izvedbo.

TEHNIČNA ZAHTEVNOST METODE

SBRT je tehnično zahtevna zaradi velikega gibanja organov, do katerega prihaja zaradi dihanja (predvsem levi jetrni lobus), različne polnjenosti sosednjih organov (želodec, črevo) in slabe vidljivosti zasevkov na CT-posnetkih. Zaradi intrafrakcijskih premikov, ki so največji v kraniokavdalni smeri in lahko merijo celo 39,5 mm (povprečno 17,6 mm), se priporoča abdominalna kompresija, ki zmanjša respiratorno gibanje tudi do manj kot

5 mm, sisteme za kontrolo dihanja (ang. active breathing control – ABC-tehnika), vstavitve fiducialnih markerjev (sledljivost z natančnostjo 1 mm) in slikovno vodeno RT. Boljši izid zdravljenja je dokazan pri manjših zasevkih, pri uporabi višjih obsevalnih doz (BED > 100 Gy), ob uporabi sistemov za kontrolo dihanja ter pri določenih patohistoloških vrstah tumorjev. Dokazali so, da je dveletna lokalna kontrola zasevkov, velikih do 3 cm, po SBRT 100-odstotna, pri zasevkih 3 cm ali več pa 77-odstotna ($p = 0,0015$). Pri večjih zasevkih se svetuje uporaba večjih doz obsevanja. Dokazali so namreč, da uporaba TD 60 Gy v treh frakcijah pri zasevkih manjših od 3 cm in TD 75 Gy pri zasevkih večjih od 3 cm omogoča podobno lokalno kontrolo. Po SBRT jetrnih zasevkov različnih histoloških vrst so dokazali, da imajo bolniki z rakom debelega črevesa in danke ter bolnice z rakom dojke daljše celokupno preživetje kot bolniki z rakom pljuč in rakom trebušne slinavke.

KRITERIJI ZA IZBIRO BOLNIKOV

Izbira bolnikov za zdravljenje s SBRT je ključnega pomena, zato morajo biti obravnavani na multidisciplinarnem konziliju. Pomembni kriteriji za SBRT so: splošno stanje bolnika 0–2 po lestvici SZO, premer zasevka 6 cm ali manj, dobra jetrna funkcija ($\geq 700 \text{ cm}^3$ zdravega jetrnega parenhima), eden do trije zasevki v jetrih, oddaljenost zasevka vsaj 5–8 mm od požiralnika, želodca, dvanajstnika in črevesja, bolniki brez dokazane zunaj jetrne bolezni ali z omejeno boleznijo, ki jo je mogoče zdraviti, ter predvideno preživetje bolnikov, ki je enako ali daljše od 6 mesecev.

Pred izvedbo SBRT mora imeti bolnik opravljene izhodiščne diagnostične preiskave CT in/ali MRI in/ali PET CT znotraj šestih tednov. Slike pregledata dva specialista radioterapevta onkologa, ki se usmerjeno ukvarjata s SBRT obsevalno tehniko, saj tako učinkovito preverita tehnično izvedljivost varnega obsevanja glede na vključitvene kriterije. Če bolnik ustreza vključitvenim kriterijem SBRT, se mu v jetra vsaj en teden pred pripravo na obsevanje s pomočjo UZ vstavijo fiducialni markerji v treh dimenzijah za sledenje tarčnega volumna pred in/ali med izvedbo obsevanja. Bolnikom pred obsevanjem uvedemo inhibitor protonske črpalke (prevenjacija kasnih gastrointestinalnih zapletov) in jim svetujemo, da tri ure pred SBRT ne jedo.

Pri pripravi za SBRT jeter opravimo posnetek 4D-CT za oceno gibanja lezije v jetrih. Če opazimo gibanje predvidene tarče 1 cm ali več, se odločimo za abdominalno kompresijo ali ABC-tehniko (v zadržanem dihu). Če pa je gibanje tarče manjše od 1 cm, bolnika obsevamo v prostem dihanju.

SLEDENJE BOLNIKOV PO SBRT

Bolnike v prvem letu po obsevanju spremljamo vsake tri mesece klinično, laboratorijsko (ocenjujemo možne neželene učinke SBRT) in s slikovno diagnostiko – CT ali MRI. V drugem letu bolnika še vedno spremljamo na tri mesece klinično in laboratorijsko, slikovne preiskave pa opravljamo na šest mesecev. Po drugem letu klinične in laboratorijske preiskave opravljamo na šest mesecev, slikovne preiskave pa enkrat na leto. Priporočljivo je, da slikovno diagnostiko pregleda radiolog, ki je seznanjen z možnimi spremembami, ki lahko nastanejo po obsevanju s SBRT.

Naše rezultate zdravljenja s SBRT bomo predstavili na predstavitvi.

LITERATURA

1. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, Peddada A, Sundararaman S, D'Ambrosio D, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis – clinical outcomes from the international multi-institutional RSResearch® Patient Registry. *Radiat Oncol* 2018; 13:26.
2. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(2): 336–42.
3. Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol* 2014;5(3): 190–7.
4. Aitken KL, Hawkins MA. Stereotactic body radiotherapy for liver metastases. *Clin Oncol* 2015;27(5):307–15.
5. Gerum S, Jensen AD, Roeder F. Stereotactic body radiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma: A mini-review. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11 (5): 367–76.
6. J. Lee et al. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 2020; 145:63–70.

OBSEVANJE VRETENC S STEREOTAKTIČNO RADIOKIRURGIJO

doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.

Ablativno lokalno zdravljenje zasevkov je bilo še pred kratkim omejeno na kirurško odstranitev v mehkih tkivih/parenhimskih organih. Z napredkom radioterapije in uvedbo stereotaktične radiokirurgije (SBRT) pa smo dobili možnost visoko natančnega visokodoznega obsevanja z namenom ablacije tudi na področju spinalnih zasevkov. To je omogočilo enako zdravljenje bolnikov z oligometastatsko boleznijo ne glede na lokacijo oligometastaz in učinkovitejšo terapijo simptomatskih zasevkov v hrbtenici, ki so pomemben problem v morbiditeti oziroma mortaliteti bolnikov z rakavo boleznijo. V Sloveniji izvajamo SBRT vretenc od jeseni 2017.

KONTROLA BOLEČINE

S konvencionalnim obsevanjem (CRT) dosežemo vsaj delno izboljšanje bolečine pri 62 % bolnikov, ob čemer beležimo popolno izboljšanje pri samo 24 %. Delež popolnih izboljšanj se lahko poveča na 46–92 % z višjo biološko učinkovito dozo (BED) s SBRT-tehniko. Optimalna doza in frakcionacija nista znani. V randomizirani raziskavi faze II/III RTOG 0631 so primerjali nižje dozno obsevanje bolečih zasevkov v hrbtenici s SBRT (1 x 16/18 Gy) in 2D obsevanjem (1 x 8 Gy). Po treh mesecih niso zaznali razlike v zmanjšanju bolečine (40 % v primerjavi s 55 %) ali v toksičnosti zdravljenja. O boljšem deležu izboljšanja bolečine pri 87 % bolnikih so poročali v raziskavi faze II z višje dozno hipofrakcionirano SBRT (10 x 4,85 Gy/ 5 x 7 Gy). Randomizirana raziskava s primerjavo obsevanj zasevkov vretenc z višje dozno režimom SBRT, 1 x 24 Gy in 3D CRT 10 x 3 Gy pa je pokazala trend izboljšanja odziva po treh mesecih in šestih mesecih z značilno boljšim popolnim bolečinskim odgovorom v skupini SBRT (53 % v primerjavi z 10 %).

LOKALNA KONTROLA

Ob izboljšanjem sistemskem zdravljenju in podaljšanju preživetja je postala pomembna tudi dobra lokalna kontrola po paliativnem obsevanju. S SBRT lahko dosežemo visoko 80- do 95-odstotno enoletno lokalno kontrolo, ki je nekoliko nižja po dveh letih (66–90 %), še vedno pa značilno višja kot pri konvencionalnem obsevanju. Razlika v dobri lokalni kontroli, doseženi s SBRT, je še bolj izrazita pri radiorezistentnih tumorjih (svetlocelični rak ledvice, sarkomi, maligni melanom), pri katerih s SBRT dosežemo enako lokalno kontrolo kot pri bolj radiosenzitivnih tumorjih (> 80 %). Pri teh tumorjih imajo obsevalni režimi v več frakcijah slabši izid kot SBRT v eni frakciji, kar kaže na prednost eskalacije BED za tumorje radiorezistentnih histologij.

PREŽIVETJE

Pri oligometastatski bolezni lahko radikalno lokalno zdravljenje zasevkov vodi v izboljšanje celokupnega preživetja. Imamo visok nivo dokazov o dobiti metastazektomije pljučnih zasevkov pri različnih histologijah (epiteljski raki, sarkomi), solitarnih zasevkov v CŽS ali operacije jetrnih zasevkov pri oligometastatskem kolorektalnem raku. Nivo dokazov vpliva SBRT na celokupno preživetje oligometastatske bolezni je nižji, čeprav raziskave kažejo na primerljivo lokalno kontrolo z operativnim zdravljenjem. SABRT-COMET je prva randomizirana raziskava faze II, v kateri so poročali o izboljšanju petletnega celokupnega preživetja; s 17,7 % za standardno zdravljenje bolnike na 42,3 % z dodanim SBRT zasevkov.

Pri bolnikih z večjim bremenom bolezni, ki dobro odgovorijo na sistemsko terapijo, dodatno ablativno obsevanje ostanka bolezni lahko izboljša izid zdravljenja. V dveh randomiziranih raziskavah faze II so pokazali značilno daljši čas do ponovitve bolezni po lokalnem konsolidacijskem zdravljenju (kirurgija ali SBRT) na oligometastatska mesta pri nedrobnoceličnem raku pljuč.

V primeru oligoprograsa med sistemskim zdravljenjem lahko z lokalno ablativno terapijo podaljšamo učinkovitost trenutnega sistemskega zdravljenja, odložimo menjavo terapije in potencialno podaljšamo celokupno preživetje.

POOPERATIVNO OBSEVANJE

Pooperativno obsevanje s SBRT omogoča odlično lokalno kontrolo, podobno kot pri *de novo* obsevanjih, > 80 % po enem letu. Pooperativna SBRT je možna izbira za radiorezistentne tumorje, za bolezen, ki zajema 1–2 vretenci in kadar gre za reiradiacijo. Običajno je kontraindicirana pri vrednosti lestvice Bilsky 3 (popolna utesnitev hrbtenjače), popolni poškodbi hrbtenjače in pri prizadetosti ≥ 3 zaporednih vretenc.

REIRADIACIJA

S konvencionalnim obsevanjem lahko dosežemo visoko verjetnost izboljšanja simptomov. Lokalna kontrola in s tem trajanje odziva pa ostaja slaba, kar je težava pri bolnikih z boljšo prognozo bolezni. S SBRT je mogoče varno ponovno obsevanje zasevkov vretenc z lokalno kontrolo > 80 % in nizko verjetnostjo toksičnosti zdravljenja. Zaradi varovanja hrbtenjače je reiradiacija kontraindicirana ≤ 5 m od primarnega obsevanja.

IZBOR BOLNIKOV

Obsevanje s SBRT je v primerjavi s konvencionalnim obsevanjem časovno, organizacijsko in izvedbeno zahtevnejše tako za osebe kot za bolnika. Na konziliju postavimo indikacijo, ki vključuje tako histologijo, obseg in prognozo bolezni, možnosti nadaljnjega sistemskega zdravljenja, bolnikovo splošno stanje, komorbidnost in pričakovan cilj obsevanja kot tudi obseg bolezni na hrbtenici. Glede na zadnje je s SBRT možno obsevati solitarne zasevke z zajetostjo največ dveh sosednjih vretenc, velikostjo paraspinalne lezije ≤ 5 cm in z največ tremi ločenimi lokacijami na hrbtenici. Pri mehnični nestabilnosti hrbtenice in kompresiji hrbtenjače (tumor oddaljen od hrbtenjače ≤ 3 mm) je obsevanje s SBRT kontraindicirano.

OBSEVANJE

Priprava na obsevanje poteka na CT-simulatorju, kjer v prostem dihanju posnamemo področje zanimanja z večjim (± 15 cm od tarče) in manjšim FOV (*field of view*). Bolniki ležijo na hrbtu v dolgi vakuumski blazini, če je le mogoče z rokami za glavo. V isti legi ponovimo pripravo še na MRI-simulatorju in po potrebi na PET CT-simulatorju. Kritične organe vrisujemo na planirni CT, ± 2 cm od tarče, za hrbtenjačo/podaljšano hrbtenjačo/tekhalno vrečko pa uporabimo zlito T2-sekvenco MRI. Tarča je definirana kot GTV (*gross tumor volume* oziroma viden tumor na MRI/ PET). Klinični tarčni volumen (CTV) zajema celotni anatomski del kosti, v kateri leži tumor \pm sosednji anatomski deli po protokolu. Za planirni tarčni volumen (PTV) povečamo CTV v vse smeri za 2 mm (oziroma za 3 mm pri pooperativnih), nikoli pa ne sega čez hrbtenjačo ali podaljšano hrbtenjačo.

Predpisano dozo (PD) predpišemo na PTV, tako da je $PTV V_{100\%PD} \geq 90\%$, $GTV V_{100\%PD} \geq 99\%$ z minimalno dozo na $GTV BED_{min} \geq 33,4$ in doznim maksimumom v tarči 115–120 % PD. Obsevanje v eni frakciji (1 x 16–24 Gy) dosega značilno boljšo lokalno kontrolo, zato ima prednost pri manjših tarčnih volumnih in boljši prognozi. Za frakcionirano SBRT se odločimo pri večjih tarčnih volumnih (3 x 9–10 Gy; 5 x 6 Gy) in potrebi po ščitenju kritičnih organov. Za doseganje boljše lokalne kontrole lahko uporabimo simultani dodatek doze (SIB) 5 x 7 Gy na tumor.

Medicinski fizik ali dozimetrist izdelava obsevalni načrt. Načrtovanje SBRT se od klasičnega razlikuje v tem, da dovoljuje večjo dozno nehomogenost, pogosto poddoziranje v območju hrbtenjače, da so vroče točke znotraj PTV zaželeni in je padeč doze zunaj PTV strm. Običajna tehnika je ločno intenzitetna modulirana tehnika (VMAT) z uporabo 2–4 lokov, pri torakalnih vretencih iz posteriorne strani (v izogib prehodu žarka skozi pljuča).

Ko radioterapevt potrdi obsevalni plan, sledi preverjanje kakovosti (QA) pospeševalnika in QA obsevalnega načrta. Obsevanje poteka na linearnem pospeševalniku v isti legi in z istimi podlagami kot na simulatorju. Uporabljamo slikovno vodeno obsevanje (IGRT) z računalniško tomografijo s konusnim snopom (CBCT) po protokolu pred obsevanjem, po premiku bolnika in po zaključenem obsevanju. Pri eni frakciji tudi med posameznimi loki. Premik izvedemo pri izmerjeni translaciji > 1 mm in rotaciji > 1°.

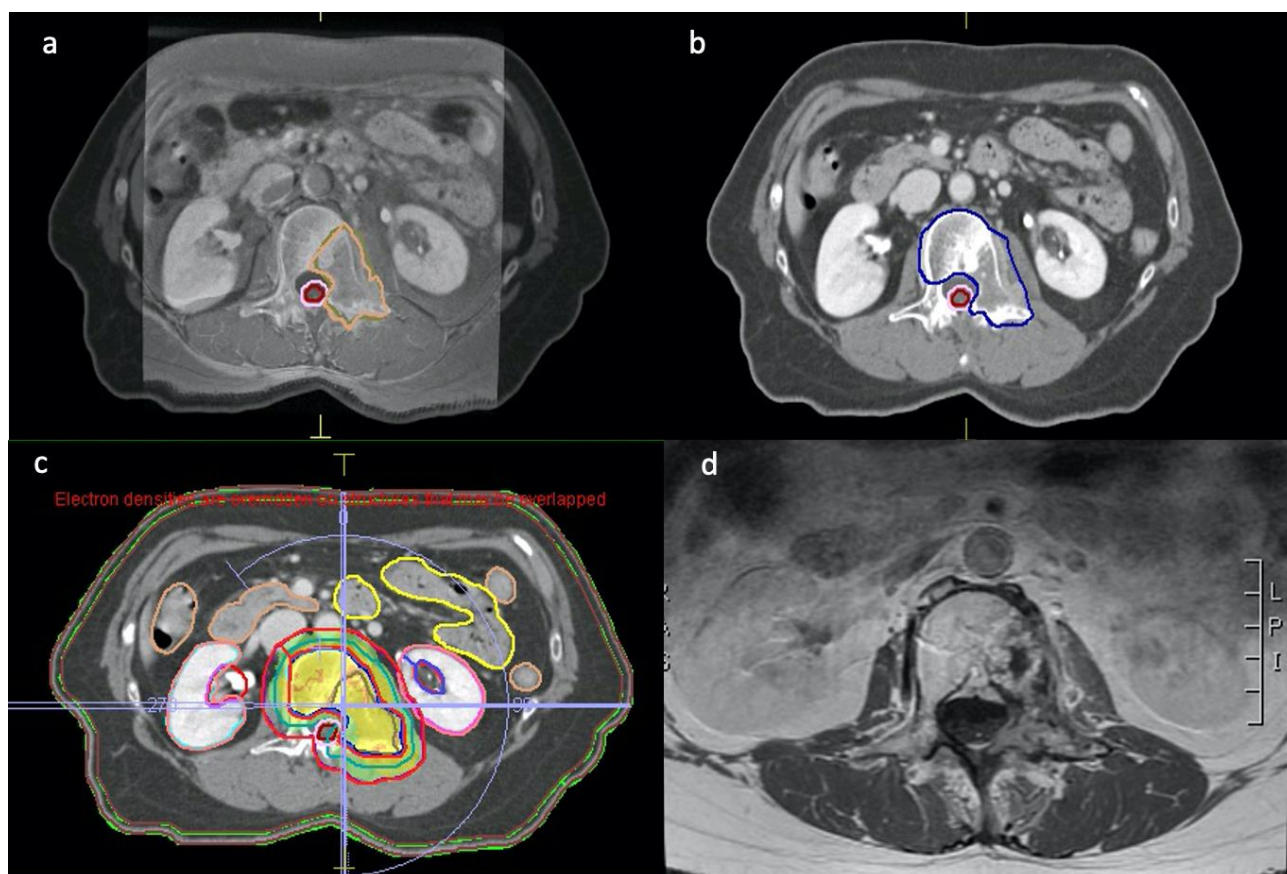
Časovni režim obsevanja je za tri frakcije vsak drugi dan, za pet frakcij pa lahko vsak dan do vsak drugi (tretji) dan s skupnim časom obsevanja do dveh tednov.

NEŽELENI UČINKI

SBRT vretenc bolniki običajno dobro prenašajo, verjetnost resnih komplikacij je < 5 %. Med zgodnjimi stranskimi učinki se lahko v nekaj urah do dnevih pojavi bolečinski sindrom v obsevanem predelu (*pain flare*), zato priporočamo profilaktično zdravljenje z deksametazonom 4 mg na dan 5 dni (prva doza 1 uro pred RT) pri obsevanju z eno frakcijo (34 % verjetnost). Pri frakcioniranem obsevanju je verjetnost bolečinskega sindroma manjša (20 % za 3 frakcije in 8 % za 5 frakcij), zato je podporna terapija s kortikosteroidi opcjska glede na velikost in lego zasevkov. Nekaj mesecev do let po zdravljenju se lahko pojavi kompresijska fraktura vretenca (v 11–39 %) v razponu od asimptomatske, blagih do hudih bolečin do potrebe po kirurški stabilizaciji. Velika tarča, litična bolezen in obsevanje v eni frakciji so negativni prognostični dejavniki za frakturo. Z intenzifikacijo doze (SIB) pri frakcionirani SBRT se večja tudi verjetnost zloma prizadetega vretenca. Radiacijska mielopatija je resna pozna posledica s hudo morbiditeto. Doseganje dozne omejitve na hrbtenjačo, podaljšano hrbtenjačo ali tekalno vrečko ima prednost pred pokritostjo tarče. Ob upoštevanju restrikcij je verjetnost za blažjo obliko mielitisa (G1–2) približno 0,4 %.

SLEDENJE

Po zaključenem obsevanju je spremljanje priporočeno čez 1, 3, 6 mesecev in nato na pol leta. Ob vsaki kontroli se dodatno preveri možnost neželenih učinkov SBRT. Prva preiskava MRI (ev. CT) je predvidena 3 mesece po zaključenem obsevanju in nato po presoji zdravnika (MR ali CT na 3 do 6 mesecev, kot klinično indicirano).



Slika 1: Oligometastatski zasevek nedrobnoceličnega raka pljuč v L2, obsevan z 1 x 16 Gy. (a) Vrisan GTV na zlit MRI; (b) vrisan CTV na CT; (c) obsevalni plan; (d) kontrolni MRI 1 leto po obsevanju kaže strukturne spremembe (asimptomatske) in stagnacijo.

LITERATURA

1. Zeng KL, Tseng CL, Soliman H, et al (2019) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic spine metastases: An overview. *Front Oncol* 9:1–11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00337>.
2. Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, et al (2019) Radiosurgery Compared To External Beam Radiotherapy for Localized Spine Metastasis: Phase III Results of NRG Oncology/RTOG 0631. *Int J Radiat Oncol* 105:S2–S3. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.382>.
3. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al (2020) Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 38:2830–2838. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00818>.
4. Guckenberger M, Sweeney RA, Hawkins M, et al (2018) Dose-intensified hypofractionated stereotactic body radiation therapy for painful spinal metastases: Results of a phase 2 study. *Cancer* 124:2001–2009. <https://doi.org/10.1002/cncr.31294>
5. Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al (2020) Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 7.2020 Non-Small Cell Lung Cancer.
6. But-Hadžić J, Ratoša I, Jenko A, et al (2019) Protokol za obsevanje vretenc s tehniko SBRT. Onkološki inštitut, Ljubljana.

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE PROSTATE

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

Stereotaktično obsevanje pomeni alternativno možnost standardnemu zdravljenju s teleradioterapijo pri nizko do srednje rizičnih rakih prostate. Skupna doza je običajno med 33,5–50 Gy v štirih do sedmih frakcijah, doze, večje od 10 Gy na frakcijo, se odsvetuje. Nobena raziskava ni primerjala stereotaktičnega zdravljenja s kombinacijo teleradioterapije z brahiterapijo, zato brahiterapija ostaja terapija izbora pri lokaliziranem raku prostate.

Hipofrakcionirano obsevanje je pri raku prostate še posebej zanimivo zaradi radiobioloških značilnosti raka, ki ima nizko vrednost konstante α/β . To pomeni, da so rakave celice bolj občutljive na obsevanje z visoko dozo na frakcijo ali hipofrakcionacijo. Višja doza na tumor izboljša tumorsko kontrolo, krajši čas zdravljenja pa zmanjša vpliv hipoksije na tumorsko rast, je za bolnika bolj prijazen in prispeva k zmanjšanju stroškov zdravljenja. Raziskave na področju raka prostate, ki so uporabljale različne stopnje hipofrakcionacije, lahko razdelimo v dve skupini: na tiste z zmerno hipofrakcionacijo in tiste z ekstremno hipofrakcionacijo. Ko govorimo o stereotaktičnem obsevanju raka prostate imamo v mislih ekstremno hipofrakcionacijo, ki pomeni, da bolnik celotno dozo obsevanja prejme v eni do 5-ih frakcijah. Izraz ultra-hipofrakcionacija, ki se prav tako uporablja pomeni, da doza na frakcijo presega 5 Gy, običajno doza na frakcijo znaša 6–10 Gy.

PREGLED POMEMBNEJŠIH RAZISKAV

Raziskave o stereotaktičnem obsevanju pri raku prostate segajo v leto 2000. Objavljeni rezultati posameznih raziskav s kratkim časom opazovanja tri do pet let so pokazali ugoden vpliv na petletno preživetje brez biokemične ponovitve bolezni: 95 % za nizko in 84 % za srednje rizičen rak prostate. Na podlagi teh raziskav je NCCN leta 2014 v svoja priporočila umestila stereotaktično obsevanje kot alternativno možnost zdravljenju s standardnim obsevanjem (74–78 Gy v 37–39 frakcijah) v za to usposobljenih centrih. Do danes je bilo objavljenih več kot 120 raziskav na temo stereotaktičnega obsevanja pri raku prostate. Metaanalize z več kot 6.000 vključenih bolnikov so pokazale odlično 95,3-odstotno petletno preživetje brez biokemične ponovitve bolezni (interval zaupanja 91,3–97,5). Večina raziskav je vključevala bolnike z nizko do srednje rizičnim rakom, le manjšina je vključevala tudi bolnike z visoko rizičnim rakom prostate. Visoko rizičen rak prostate je s stališča radiobiologije prav tako primeren za zdravljenje s hipofrakcionacijo, problematični pa so napredovali stadiji T3b z zajetostjo semenskih mešičkov in medeničnih bezgavk zaradi velikosti obsevalnega polja in s tem povezane doze na kritične organe. Kishan s sodelavci je objavil raziskavo 73 bolnikov z visoko rizičnim rakom prostate stadija T3-4, ki so poleg stereotaktičnega obsevanja prostate do skupne doze 40 Gy v petih frakcijah, prejeli še obsevanje bezgavnih lož z dozo 25 Gy v petih frakcijah; 63 % bolnikov je imelo dopolnilno hormonsko terapijo. Po sicer kratkem času spremljanja (mediana 13,8 meseca) niso opažali povečanja gastrointestinalne in genitourinarne toksičnosti G3, toksičnost G1 in G2 pa sta bili primerljivi pri obsevanju z bezgavkami ali brez njih. Večina objav o stereotaktičnem obsevanju raka prostate se nanaša na petletno preživetje, redke so tiste z daljšim opazovanim preživetjem. Vloga dopolnilnega hormonskega zdravljenja pri stereotaktičnem obsevanju ni opredeljena, potrebna bi bila randomizirana raziskava, predvsem za srednje rizične rake.

Organizacije ASTRO, ASCO in AUA so leta 2018 na podlagi 61 raziskav, vsaka od njih je vključevala več kot 51 bolnikov, izoblikovale priporočila za stereotaktično obsevanje pri raku prostate. Stališče omenjenih organizacij je, da je lahko stereotaktično obsevanje alternativa standardnemu zdravljenju s teleradioterapijo pri nizko do srednje rizičnih rakih prostate z volumnom prostate, manjšim od 100 cm³; priporočena doza je 35–36,25 Gy v petih frakcijah (7–7,25 Gy/frakcijo). V priporočilih ni starostne omejitve za tovrstno zdravljenje. Pri visoko rizičnem raku prostate takšno zdravljenje priporočajo le v okviru kliničnih raziskav, prav tako odsvetujejo dozo, ki je večja od 7,25 Gy na frakcijo.

Prva randomizirana raziskava faze III s področja stereotaktičnega obsevanja pri raku prostate je bila raziskava HYPO-RT-PC, objavljena leta 2019. Vključevala je moške z rakom prostate do 75. leta starosti stadija T1c-T3a (nizko do srednje rizični raki, vključenih pa je bilo tudi 11 % bolnikov z visoko rizičnim rakom) brez dopolnilne hormonske terapije. Obsevani so bili z 42,7 Gy v sedmih frakcijah (6,1 Gy/frakcijo) trikrat tedensko. Razlik v preživetju brez bolezni v primerjavi s standardnim obsevanjem ni bilo, opažali pa so porast akutne genitourinarne in gastrointestinalne toksičnosti brez povečanja pozne toksičnosti stopnje G2 ali več po petih letih spremljanja. Izjema je bila porast genitourinarne toksičnosti po enem letu (6 % proti 3 % v primerjavi s standardnim obsevanjem).

Raziskava PACE je randomizirana multicentrična raziskava, v katero so bili vključeni bolniki z rakom prostate, stari več kot 18 let, z nizko do srednje rizičnim rakom (bolniki z GS = 4 + 3 so bili iz raziskave izključeni), stanjem zmogljivosti po WHO 0–2 brez dopolnilne hormonske terapije. V roki PACE A so primerjali stereotaktično obsevanje prostate (36,25 Gy v 5-ih frakcijah) s prostatektomijo, v roki PACE B pa s standardnim obsevanjem. Vključevanje bolnikov v roki A je bilo slabo, v roki B pa odlično. Rezultati raziskave so pokazali nekaj več akutne gastrointestinalne toksičnosti G2 pri stereotaktičnem obsevanju v primerjavi s standardnim obsevanjem, odstotek akutne toksičnosti G3 pa je bil majhen, 2 % za genitourinarno in manj kot 1 % za gastrointestinalno toksičnost. Na pozne posledice zdravljenja te raziskave bo treba še počakati, saj se je vključevanje bolnikov končalo leta 2018.

Podatkov z daljšim časom spremljanja bolnikov, zdravljenih s stereotaktičnim obsevanjem prostate, je zelo malo. Kishan s sodelavci je objavil sedemletne rezultate 12 raziskav, v katere je bilo vključenih 2.142 bolnikov. Sedemletna incidenca biokemične ponovitve bolezni za nizko rizičen rak prostate je bila 4,5 %, za srednje rizičen rak pa 10,2 %. Incidenca poznih posledic stopnje G3 ali več je bila 2,4 % za genitourinarno in 0,4 % za gastrointestinalno toksičnost.

Na podlagi objavljenih raziskav lahko zaključimo, da je stereotaktično obsevanje lahko alternativno zdravljenje standardnemu zdravljenju raka prostate s teleradioterapijo pri nizko do srednje rizičnih rakih pri bolnikih v stanju zmogljivosti po WHO 0–2. Izvedljivo je tudi zdravljenje visoko rizičnih rakov stadija manj kot T3b brez obsevanja bezgavčnih lož. Vloga dopolnilnega hormonskega zdravljenja ni jasna, smiselna je kombinacija pri visoko rizičnih rakih. Glede na to, da nimamo podatkov o dolgoročnih stranskih učinkih tovrstnega zdravljenja, je potrebna previdnost pri zdravljenju mlajših bolnikov. V večini objavljenih raziskav je bila skupna doza 33,5–50 Gy v štirih do sedmih frakcijah, doze, večje od 10 Gy na frakcijo, se odsvetujejo. Glede na to, da nobena od raziskav stereotaktičnega obsevanja prostate ni primerjala z brahiterapijo ali kombinacijo teleradioterapije z brahiterapijo, je zlati standard lokaliziranega zdravljenja raka prostate še vedno brahiterapija s teleradioterapijo ali brez nje.

LITERATURA

1. Kishan AU, Fuller DB, Steinberg ML, Ramirez V, Ostendorf E, Tsai SH, et al. Stereotactic body radiotherapy for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity results of a phase 2 trial definitive intensity-modulated radiation therapy for super-elderly patients with prostate cancer. *IJROBP* 2017; 99: E248.
2. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018; 8: 354–60.
3. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 385–95.
4. Brand DH, Tree AC, Ostler P, Van Der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1531–43.
5. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, Mantz CA, Collins SP, Aghdam N, et al. Long-term Outcomes of Stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Oncol* 2019; 2: 1–13.

TOKSIČNOST STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA IN SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

asist. Domen Ribnikar, dr. med.

Z boljšim poznavanjem biološke heterogenosti malignih bolezni smo bili v zadnjih nekaj letih priča razvoju številnih novih antitumorskih zdravil, predvsem tarčnih zdravil ter imunoterapije. Vzporedno z razvojem novih zdravil, usmerjenih na določene tarče v tumorju, se je v radioterapiji razvila tudi stereotaktična radioterapija (SBRT). SBRT se razlikuje od konvencionalne frakcionirane radioterapije; višja doza obsevanja na frakcijo povzroči neposredno poškodbo žilja in endotelijsko apoptozo, čemur sledi bolj učinkovito uničenje tumorskih celic. Poleg tega SBRT lahko stimulira antitumorski imunski odziv, ki je viden lokalno, znotraj obsevalnega polja, kot tudi sistemsko in lahko posredno izboljša učinkovitost sistemske imunoterapije. Razlike v radiobiologiji lahko vodijo v nepredvidljive interakcije s sistemsko terapijo in toksični profil pri multidisciplinarnem pristopu, ki pa je standard v moderni onkologiji.

Z dokazi podprtih podatkov o sočasnem zdravljenju s SBRT ter imunoterapijo je za zdaj v literaturi malo, nekoliko več podatkov je za zaporedno zdravljenje. Sistemski učinki SBRT so prisotni še nekaj tednov po zaključenem obsevanju. Neželeni učinki imunoterapije, ki običajno sledi po enem ali več tednih po končani SBRT, se zaradi tega prepletajo z njenimi sistemskimi učinki.

TOKSIČNOST KONKOMITANTNE STEREOTAKTIČNE RADIOTERAPIJE IN MONOKLONSKIH PROTITELES

Glede na retrospektivne in prospektivne analize, ki so proučevale toksičnost bevacizumaba, monoklonskega protitelesa proti VEGF, ter kranialno SBRT, vemo, da je nevrološka toksičnost majhna. Ena raziskava je celo potrdila zmanjšano tveganje za radionekrozo in možganski edem pri bolnikih, ki so bili obsevani s tehniko SBRT in so istočasno prejeli bevacizumab. Pri bolnikih, ki so zdravljeni z ekstrakranialno SBRT ter bevacizumabom, je potrebna previdnost, saj so opisani predvsem primeri hude gastrointestinalne toksičnosti v smislu perforacije želodca. Podobno so hude krvavitve opisovali pri sočasnem zdravljenju s SBRT in bevacizumabom pri centralno ležečih tumorjih pljuč.

Zdravljenje s cetuksimabom, monoklonskim protitelesom proti EGFR, je bilo v kombinaciji s SBRT preskušano samo pri bolnikih z recidivnim rakom glave in vratu, ki so bili predhodno že obsevani. Predvsem so poročali o akutni toksičnosti kože v sklopu dermatitisa, poleg tega pa še o mukozitisu in disfagiji.

Podatkov o sočasnem zdravljenju s kranialno SBRT ter trastuzumabom, monoklonskim protitelesom proti HER-2, je zelo malo. Ti ne kažejo na povečano nevrološko toksičnost. Podatkov o toksičnosti pri kombinaciji ekstrakranialne SBRT ter trastuzumaba nimamo na voljo.

TOKSIČNOST KONKOMITANTNE STEREOTAKTIČNE RADIOTERAPIJE IN IMUNOTERAPIJE

Razpoložljivih podatkov glede toksičnosti kranialne SBRT in sistemske terapije z ipilimumabom, protitelesom proti CTLA-4, je malo, vendar slednji kažejo na ugoden nevrološki toksični profil te kombinacije. Simptomatskih postradiacijskih nekroz niso ugotovili več v skupini bolnikov, ki je prejela kombinacijo ipilimumaba ter SBRT v primerjavi s skupino, ki je bila deležna le SBRT.

Podatkov o kombinaciji SBRT ter sistemskega zdravljenja z anti-PD1 in anti-PDL-1, kot so nivolumab, pembrolizumab ter atezolizumab, je premalo, da bi lahko naredili zaključke za obe vrsti toksičnosti, tako nevrološko kot ekstrakranialno. Opisani so primeri možganskega edema pri bolnikih, ki so sočasno prejeli kranialno SBRT ter nivolumab zaradi možganskih zasevkov malignega melanoma. Pri ekstrakranialni SBRT ter sočasni uporabi nivolumaba so opisane toksičnosti, kot so pnevmonitis, kolitis, vendar je teh podatkov malo.

TOKSIČNOST KONKOMITANTNE STEREOTAKTIČNE RADIOTERAPIJE IN ZAVIRALCEV TIROZINSKIH KINAZ

Zdravljenje s kranialno SBRT ter tako imenovanimi multi-receptor-tirozin-kinaznimi zaviralci, kot sta sorafenib in sunitinib, je glede na razpoložljive podatke varno, so pa poročali o enem primeru smrti pri bolniku, zdravljemem s sunitinibom konkomitantno s kranialno SBRT, ki je umrl zaradi možganske krvavitve tri mesece po končani SBRT. Pri SBRT jetrnih zasevkov je potrebna previdnost pri sočasnem zdravljenju s sorafenibom, saj so poročali o hudi toksičnosti (4.stopnje) in tudi fatalni toksičnosti; dva bolnika sta utrpela odpoved jeter ter perforacijo tankega črevesja, en bolnik pa je umrl zaradi krvavitve iz prebavil.

Največ podatkov o sočasnem zdravljenju s SBRT ter zaviralci EGFR, kot sta gefitinib in erlotinib, imamo pri bolnikih z metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom. Podatki kažejo na varno kombinacijo pri kranialni SBRT ter uporabi zgoraj naštetih zaviralcev EGFR. Analize kombinacije ekstrakranialne SBRT ter zaviralcev EGFR pa kažejo na povečano toksičnost znotraj obsevalnega polja, predvsem pri zdravljenju zasevkov v predelu prsnega koša in trebuha. Poročali so o stomatitisu, ezofagitisu ter radiacijskem pnevmonitisu. Opisan je tudi en primer bolnika, ki je bil zdravljen s konkomitantno ekstrakranialno SBRT ter erlotinibom in je umrl zaradi ARDS/pnevmonitisa.

V retrospektivnih analizah, ki so proučevale toksičnost med zdravljenjem s krizotinibom in kranialno ter ekstrakranialno SBRT, bolniki z nedrobnoceličnim pljučnim adenokarcinomom niso prejeli krizotiniba med SBRT. Hude toksičnosti niso zabeležili. Glede na to zaključkov o varnosti sočasnega zdravljenja z ALK zaviralci in SBRT ne moremo podati.

Podatki raziskav o sočasnem zdravljenju z BRAF zaviralci kot sta vemurafenib in dabrafenib, ter kranialno SBRT kažejo na relativno toksično kombinacijo z naslednjimi najpogostejšimi zapleti: intratumorska krvavitev, glavobol, hud možganski edem, ki so ga poročali pri kar 15 % bolnikov, z dvema smrtnima primeroma zaradi možganskega edema, za katera pa ni jasno, ali sta bila posledica SBRT ali bolezni same.

Dve raziskavi sta primerjali pojavnost intratumorske krvavitve po SBRT in sočasnem zdravljenju z zaviralci BRAF v primerjavi s SBRT samo. Ena je potrdila večje tveganje za intratumorsko krvavitev (61 % proti 23 %); zaviralci BRAF so bili prekinjeni za čas zdravljenja s SBRT. Druga raziskava ni potrdila razlike v pojavnosti krvavitve. Podatkov o ekstrakranialni SBRT in sočasnem zdravljenju z zaviralci BRAF ni. Ravno tako ni mogoče podati nobenih zaključkov o varnosti sočasne uporabe zaviralcev MEK ter SBRT glede na zelo malo bolnikov, zdravljenih s to kombinacijo.

POVZETEK

Čeprav se kombinacija SBRT in tarčne terapije ter imunoterapije uporablja vse pogosteje pri bolnikih z različnimi malignomi, pa imamo na voljo malo podatkov o toksičnosti te kombinacije. V večini primerov gre za podatke majhnih retrospektivnih analiz pri bolnikih z možganskimi zasevki oziroma recidivantnim glioblastomom.

V splošnem je kombinacija kranialne SBRT ter konkomitantne tarčne terapije varna, predvsem pri sočasnem zdravljenju z bevacizumabom, ipilimumabom, nivolumabom ter zaviralci EGFR. Bevacizumab naj bi celo preprečeval radionekrozo, povzročeno s SBRT. Huda nevrotoksičnost je bila v nekaterih analizah dokazana pri sočasnem zdravljenju s kranialno SBRT ter zaviralci BRAF, medtem ko hude kožne toksičnosti, kot je to znano pri sočasni uporabi konvencionalne RT ter zaviralcev BRAF, v teh raziskavah niso zabeležili.

Zanimivo je dejstvo, da so ugotavljali več toksičnosti pri sočasnem zdravljenju z ekstrakranialno SBRT ter zaviralci EGFR, sorafenibom in bevacizumabom, v primerjavi s kranialno SBRT ter zaviralci EGFR. Po drugi strani pa nimamo skoraj nobenih podatkov o toksičnosti ter varnostnem profilu sočasne SBRT ter sistemske terapije, kot na primer pri kombinaciji SBRT ter pembrolizumaba, alektiniba, ceritiniba, panitumumaba ter lapatiniba.

Upamo, da nam bodo prospektivni registri podatkov o toksičnosti posameznih skupin tarčnih zdravil ter sočasne SBRT v prihodnosti dali natančnejše odgovore o varnosti kombinirane terapije.

LITERATURA

1. Hecht M, Zimmer L, Loquai C, Weishaupt C, Gutzmer R, Schuster B et al. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* 2015; 26: 1238-44.
2. Filippi AR, Fava P, Badellino S, Astrua C, Ricardi U, Quagliano P. Radiotherapy and immune checkpoint inhibitors for advanced melanoma. *Radiother Oncol* 2016; 120: 1-12.
3. Cabrera AR, Cuneo KC, Desjardins A, Sampson JH, McSherry F, Herndon 2nd JE, et al. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 873-9.
4. Kim HJ, Kim WS, Kwon H, Cho YH, Choi CM. Effects of an epithelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor add-on in stereotactic radiosurgery for brain metastases originating from non-small-cell lung cancer. *J Korean Neurosurg Soc* 2015; 58: 205-10.
5. Kroeze S G.C., Fritz C, Hoyer M, Lo SS, Ricardi U, Sahgal A, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2017; 53: 25-37.
6. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, Ye X, Marciscano AE, Forde PM, et al. Concurrent immune checkpoint inhibitors and stereotactic radiosurgery for brain metastases in non-small cell lung cancer, melanoma, and renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2018; 100(4): 916-25.
7. N Dengina, T Mitin, S Gamayunov, S Safina, Y Kreinina, I Tsimafeyeu. Stereotactic body radiation therapy in combination with systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a prospective multicenter study. *ESMO Open*. 2019; 4: 1-6.

STEREOTAKTIČNA REIRADIACIJA

doc.dr. Uroš Smrdel, dr. med.

Stereotaktično obsevanje je pogosto uporabljena tehnika, predvsem v paliativnem, pa tudi radikalnem zdravljenju tumorjev. S podaljšanjem preživetja se povečuje tudi potreba po dodatnem zdravljenju bolnikov, ki so bili že zdravljeni s standardnim ali stereotaktičnim obsevanjem. V prispevku predstavljamo podatke o ponovnem zdravljenju s stereotaksijo. Ponovna stereotaksija se uporablja tako intrakranialno kakor tudi ekstrakranialno. Z nekaterimi omejitvami je tehnika varna in učinkovita.

V paliativnem zdravljenju napredujočih in razsejanih tumorjev je pogosto uporabljeno tudi obsevanje. Medtem ko paliativno obsevanje omogoča obvladovanje oziroma odlog simptomov, je trajanje učinka časovno omejeno. Pri nekaterih bolnikih je tako ponovno obsevanje ena od možnosti zdravljenja. Če gre pri bolnikih, ki potrebujejo ponovno obsevanje, za oligometastasko bolezen ali bi ponovno obsevanje s konvencionalnimi metodami povečalo bolnikove težave (na primer zaradi velikosti volumna, potrebnega pri konvencionalni radioterapiji), je ena od možnosti tudi stereotaktično obsevanje.

PONOVNO STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE MOŽGANSKIH ZASEVKOV

Približno petina bolnikov s solidnimi tumorji v poteku bolezni zbolijo za možganskimi zasevki. Še vedno je preživetje teh bolnikov slabo (dveletno preživetje okoli 8 %). Zadnje raziskave kažejo, da se je z radiokirurgijo pri bolnikih z majhnim bremenom bolezni v centralnem živčevju izboljšalo preživetje (70-odstotnooletno preživetje). Pri ponovitvi možganskih zasevkov je ena od možnosti tudi ponovna radiokirurgija. Loi je s sodelavci opravil metaanalizo objavljenih raziskav s področja ponovnega obsevanja možganskih zasevkov z radiokirurgijo. Po pregledu 11 objavljenih raziskav je po ponovnem intrakranialnem stereotaktičnem obsevanju (reSRS) lokalnih progresov po šestih mesecih 7 % in po 12 mesecih 24 %. Kot dejavniki tveganja za progresse pojavljajo manjši odmerek reSRS, velikost tumorja, odsotnost obsevanja cele glave, melanom, odgovor na prvo zdravljenje in kontrola zunaj CŽS. Po reSRS se poveča tveganje za nastanek radionevroze, ki se pojavi pri 13 % bolnikov v opazovanem obdobju. Tveganje za nastanek radionevroze je večje pri predhodnem obsevanju cele glave.

PONOVNO STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE PRI GLIOMIH

Glede na naravo rasti pri zdravljenju malignih gliomov radiokirurgija ni metoda izbora, se pa pojavlja kot ena od možnosti pri zdravljenju njihovega progressa. Ena večjih raziskav (sicer retrospektivna) je pregledala radiokirurgijo, opravljeno pri 118 bolnikih z malignimi gliomi, ki so bili pred tem že zdravljeni z operacijo, konvencionalno radioterapijo in temozolomidom. Multivariatna analiza je pokazala izboljšanje preživetja pri bolnikih, mlajših od 40 let, in bolnikih, ki so bili pred radiokirurgijo tudi operirani. Radiokirurgija pri teh bolnikih ni pokazala več akutnih sopjavov G3 ali več, se pa je pri bolnikih, ki so imeli večje tumorje, pojavljala radionevroza.

PONOVNA STEREOTAKTIČNA EKSTRAKRANIALNA RADIOTERAPIJA PRI PLJUČNIH TUMORJIH

Stereotaktična ekstrakranialna radioterapija (SBRT) je postala standardno zdravljenje pri zgodnjih tumorjih pljuč, neoperabilnih zaradi medicinskih razlogov. Ker približno desetina bolnikov, zdravljenih s SBRT, progredira, poleg tega pa se pojavljajo tudi drugi primarni tumorji pljuč, so pri teh bolnikih druge možnosti zdravljenja omejene, pride pa v poštev ponovna stereotaktična ekstrakranialna radioterapija (reSBRT). Muller s kolegi poroča o 44 bolnikih, ki so bili zdravljeni zaradi 100 lezij v pljučih. Vsi bolniki so bili zdravljeni s SBRT in reSBRT. Odmerek, ki so ga prejeli, je bil ob prvi SBRT 132 Gy (biološka učinkovita doza – BED) in v naslednjih 100 Gy (BED).

Po zdravljenju se je pri 6 od 44 bolnikov pojavil pnevmonitis G2 ali več. Od teh bolnikov je eden umrl, 7 jih je imelo bolečine v prsni steni, povezane s SBRT, pojavljali pa so še ezofagitis in hemoptize. Kot glavni kazalnik nastanka pnevmonitisa se je pokazal V5 (volumen, ki prejme odmerek 5 Gy) na kompozitni dozimetriji (statistično neznačilen). Srednji čas do progressa bolezni po reSBRT je bil 26 mesecev, srednje preživetje pa 28 mesecev. Ponovitve so bile tako znotraj obsevanega območja (2 in 1 marginalna po prvem SBRT), drugem lobusu, na več lokacijah. Po zadnjem SBRT je 7 bolnikov imelo lokalni progres. Skupna lokalna kontrola je bila torej 91-odstotna.

V tej retrospektivni analizi, podobno kot v drugih, je bil odmerek pri reSBRT nižji z BED okoli 100 Gy. Glede toksičnosti je najpomembnejša toksičnost radiacijski pnevmonitis, kjer je treba upoštevati kombinirani V5, ki mora biti pod 50 %. Pri nastanku pnevmonitisa pa je vprašljiv vpliv drugih parametrov (volumni, ki prejmejo odmerke 10, 20, 40 Gy in srednji odmerek na pljuča), ki so bili opredeljeni samo v univariatni analizi. Večina avtorjev sicer sklepa, da je reSBRT pri pljučnih tumorjih ob upoštevanju nižje BED in doznih volumnov varna terapija.

PONOVNA STEREOTAKTIČNA EKSTRAKRANIALNA RADIOTERAPIJA JETER

Čeprav je presaditev jeter pri bolnikih s hepatocelularnim karcinomom (HCC) kurativna terapija, večina bolnikov ni kandidatov za presaditev jeter, ampak so zdravljeni z eno od lokalnih terapij, pogosto SBRT. Ker je tumor pogosto multifokalen in se ponavlja, se pri teh bolnikih pojavlja vprašanje reSBRT. Pri reSBRT bolnikov s hepatocelularnim karcinomom so največja težava pogosto cirotično spremenjena jetra in njihova toleranca. Kimura je s sodelavci objavil retrospektivno analizo bolnikov, ki so bili zdravljeni z reSBRT zaradi HCC. 81 bolnikov s 189 tumorji je prejelo vsaj dvakratno SBRT jeter. Lokalne ponovitve so bile večje pri drugi SBRT, vendar je bila kontrola še vedno dobra (po treh letih ponovitev po eni SBRT 12,3 % in po drugi SBRT 34 %). Od stranskih učinkov so se pojavljali dvigi transaminaz in trombopenija, niso pa opazovali toksičnosti višje od 3 stopnje po WHO. Podobni so tudi podatki iz drugih ustanov, kjer so bili opisani stranski učinki holangitisa po vstavitvi stenta pred SBRT in gastrointestinalna krvavitev, če je bila skupna doza pri ponovitvi bolezni znotraj obsevanega območja 500 Gy.

PONOVNA STEREOTAKTIČNA EKSTRAKRANIALNA RADIOTERAPIJA HRBTENICE

Obsevanje kostnih zasevkov v hrbtenici je izziv zaradi neposredne bližine kritičnih organov. Glede na zaplete, ki jih lahko povzroči obsevanje hrbtenjače s tolerančnimi odmerki, je bila do zdaj večina obsevanj zelo konservativnih, še posebno pri že obsevanih lezijah. Bolniki z zasevki v hrbtenici so obsevani z reSBRT ali ob poslabšanju po predhodnem konvencionalnem obsevanju ali po predhodni SBRT. Myrehaug s sodelavci je opravil analizo do zdaj objavljenih člankov, kjer obravnavajo reSBRT hrbtenice. Objavljene serije pri SBRT po konvencionalnem obsevanju opisujejo lokalno kontrolo 76-odstotno, po SBRT pa 81-odstotno. Večina progresov se je v obeh primerih zgodila v epiduralnem prostoru. Bolečina je bila z reSBRT zmanjšana en, tri in šest mesecev po reSBRT. Med stranskimi učinki je bilo pri 411 obsevanih segmentih opisovanih 22 (12%) kompresij vretenca, medtem ko se je v obsevanem predelumielopatija razvila pri 8 bolnikih. Smernice Stereotactic Radiosurgery Society predlagajo reiradiacijo s SBRT pri bolnikih, zdravljenih s konvencionalno radioterapijo, po obravnavi na konziliju, ravno tako pri nekaterih že zdravljenih s SBRT. Če so prisotni znaki maligne kompresije, nestabilnosti ali kompresijskih fraktur, pa je pred odločitvijo potreben posvet s spinalnim kirurgom.

PONOVNA STEREOTAKTIČNA EKSTRAKRANIALNA RADIOTERAPIJA PROSTATE

Pri raku prostate lahko z radioterapijo dosežemo dobro kontrolo tumorja, se pa rak prostate po radioterapiji ponovi v 33–40 %. Po zdravljenju z radikalno radioterapijo prostate je dolgo vladala zadržanost glede SBRT že močno obsevanega območja. Cuccia s sodelavci poroča o analizi 24 bolnikov s ponovitvijo raka prostate, obsevanih z VMAT SBRT. Glede na kontrolo bolezni, ki je podobna kontroli po reševalni brahiterapiji, meni, da pri nekaterih bolnikih z lokalno ponovitvijo raka prostate pride v poštev tudi reševalna reSBRT. Podobna so tudi poročila D'Agostina s sodelavci in Jereczek-Fosse s sodelavci. Pri odmerkih BED \geq 130 Gy je lokalna kontrola po enem letu 90-odstotna, biokemična kontrola pa 85-odstotna ob zmerni genitourinarni toksičnosti (1/64 G3 zgodnja in 1/64 G3 pozna toksičnost) in brez opazovane toksičnosti s strani črevesa.

ZAKLJUČEK

Glede na naravo bolezni, zdravljenih z radiokirurgijo (lokalno napredovali in oligometastatski tumorji, kjer je zdravljenje pogosto treba ponavljati), uporaba reiradiacije pri radiokirurgiji narašča. V Ljubljani pogosto uporabljamo reSRS pri obsevanju omejenega števila možganskih zasevkov ter kot reševalno obsevanje pri ponovitvah pljučnih tumorjev. Glede na doslej objavljene raziskave je tudi pri drugih lokalizacijah reSBRT varna tehnika, je pa treba poudariti, da pri večini lokalizacij ni večjihprospektivnih raziskav, posebno ne randomiziranih.

LITERATURA

1. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, Peters S, Arvold ND, Harsh GR, Steeg PS, Chang SD. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 17;5(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0055-y.
2. Loi M, Caini S, Scoccianti S, Bonomo P, De Vries K, Francolini G, Simontacchi G, Greto D, Desideri I, Meattini I, Nuytens J, Livi L. Stereotactic reirradiation for local failure of brain metastases following previous radiosurgery: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Sep;153:103043. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103043.
3. Pinzi V, Orsi C, Marchetti M, Milanese IM, Bianchi LC, DiMeco F, Cuccarini V, Farinotti M, Ferroli P, Finocchiaro G, Franzini A, Fumagalli M, Silvani A, Fariselli L. Radiosurgery reirradiation for high-grade glioma recurrence: a retrospective analysis. *Neurol Sci*. 2015 Aug;36(8):1431-40. doi: 10.1007/s10072-015-2172-7. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25805705.
4. Muller DA, Dutta SW, Aliotta E, Sanders JC, Wijesooriya K, Watkins WT, Lerner JM. Clinical Outcomes and Predictors of Lung Toxicity After Multiple Courses of Lung Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020 Jun 12:S1525-7304(20)30188-1. doi: 10.1016/j.clcc.2020.06.006. Epub ahead of print. PMID: 32690439..
5. Patel NR, Lanciano R, Sura K, et al. Stereotactic body radiotherapy for re-irradiation of lung cancer recurrence with lower biological effective doses. *J Radiat Oncol*. 2015;4(1):65-70. doi:10.1007/s13566-014-0175-2.
6. Ren C, Ji T, Liu T, Dang J, Li G. The risk and predictors for severe radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with thoracic reirradiation. *Radiat Oncol*. 2018 Apr 16;13(1):69. doi: 10.1186/s13014-018-1016-z.
7. Kilburn JM, Kuremsky JG, Blackstock AW, et al. Thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (SBRT) techniques as first or second course of treatment. *Radiother Oncol*. 2014 Mar;110(3):505-10. doi: 10.1016/j.radonc.2013.11.017.
8. Lu C, Lei Z, Wu H, Lu H. Evaluating risk factors of radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy in lung tumor: Meta-analysis of 9 observational studies. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208637. doi:10.1371/journal.pone.0208637.
9. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Braban L, Leibel SA, Ling CC. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Nov 1;63(3):672-82.
10. Kudo M, Izumi N, Ichida T, Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, Takayama T, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y. Report of the 19th follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res*. 2016 Mar;46(5):372-90. doi: 10.1111/hepr.12697.
11. Eriguchi T, Tsukamoto N, Kuroiwa N, Nemoto T, Ogata T, Okubo Y, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Pract Radiat Oncol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.08.002>.
12. Kimura T, Takeda A, Tsurugai Y, Kawano R, Doi Y, Oku Y, et al. A multi-institutional retrospective study of repeated stereotactic body radiation therapy for intra-hepatic recurrent hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2020 Jul 23. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.034>
13. Gkika E, Strouthos I, Kirste S, Adebahr S, et al. Repeated SBRT for in-and out-of-field recurrences in the liver. *Strahlentherapie und Onkol [Internet]*. 2019;195:246-53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1385-0>
14. Myrehaug S, Sahgal A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, Martinez R, Paddick I, Régis J, Ryu S, Slotman B, De Salles A. Reirradiation spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Spine*. 2017 Oct;27(4):428-435. doi: 10.3171/2017.2.SPINE16976.
15. Créhange G, Roach M 3rd, Martin E, Cormier L, Peiffert D, Cochet A, Chapet O, Supiot S, Cosset JM, Bolla M, Chung HT. Salvage reirradiation for locoregional failure after radiation therapy for prostate cancer: who, when, where and how? *Cancer Radiother*. 2014 Oct;18(5-6):524-34. doi: 10.1016/j.canrad.2014.07.153.
16. D'Agostino GR, Di Brina L, Mancosu P, et al. Reirradiation of Locally Recurrent Prostate Cancer With Volumetric Modulated Arc Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 1;104(3):614-621. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.041.
17. Jereczek-Fossa BA, Rojas DP, Zerini D, et al. Reirradiation for isolated local recurrence of prostate cancer: Mono-institutional series of 64 patients treated with salvage stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Br J Radiol*. 2019 Feb;92(1094):20180494. doi: 10.1259/bjr.20180494..

PRIPRAVA IN IZVEDBA STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Emir Kuduzović, dipl. inž. rad., Grega Praprotnik, dipl. inž. rad.

Stereotaktična radioterapija (SBRT) se je vrsto let uporabljala le pri obsevanju predelov v glavi. Z razvojem specialnih imobilizacijskih pripomočkov, metod za zmanjšanje respiratornega gibanja ter modernih slikovno vodenih sistemov se je tovrstna obsevalna tehnika prenesla tudi na predele v prsnem košu, abdomnu, medenici in hrbtenici. Zdravljenje s SBRT smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani uvedli aprila 2016.

Namen predavanja je predstaviti pripravo in izvedbo SBRT pljuč na CT-simulatorju in linearnem pospeševalniku.

IZVEDBA PRIPRAVE NA SIMULATORJU RAČUNALNIŠKE TOMOGRAFIJE

Bolnik opravi pripravo na CT-simulatorju največ tri tedne pred začetkom obsevanja. Računalniška tomografija (CT) je primarna slikovna metoda pri SBRT in pomeni osnovo za izdelavo obsevalnega načrta. S pomočjo CT-simulatorja ocenimo velikost, lokacijo in razpon gibanja tumorja.

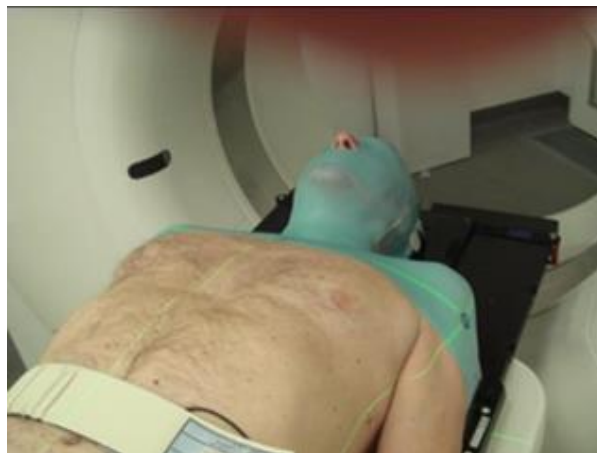
Zaradi dolžine trajanja celotnega postopka in za to, da se bolnik čim manj premika, je zelo pomembno njegovo udobje med celotnim postopkom priprave ter pozneje med obsevanjem.

MOŽNIH JE VEČ NAČINOV IMOBILIZACIJE BOLNIKA:

- Bolnik ob pripravi na simulatorju leži v vakuumski blazini z rokami navzgor, uporabimo podlago »wing board« in T vakuumsko blazino ali vakuumsko blazino Bluebag.
- Pri tumorjih, ki ležijo visoko v zgornjih režnjih, lahko uporabimo dolgo masko.
- V primeru gibanja tumorja več kot 1 cm lahko uporabimo katero od metod za zmanjševanje gibanja z dihanjem, kot sta abdominalna kompresija ali tehnika zadržanega diha.



Slika 1: Imobilizacija bolnika s podlago »wing board« in T vakuumsko blazino.



Slika 2: Imobilizacija bolnika z dolgo doprсно termoplastično masko.

Bolniku razložimo postopek priprave na CT-simulatorju. Na začetku naredimo fotografijo bolnikovega obraza, ki nam pozneje služi za identifikacijo bolnika, da ne pride do zamenjave pri obsevanju. Bolnika prosimo, da odstrani vse, kar bi utegnilo motiti postopek priprave, nato se sleče do pasu. Bolnika namestimo z ustreznimi fiksacijskimi pripomočki.

Za zmanjšanje vpliva premika organov se pri SBRT za pripravo na obsevanje izvede 4D-CT. Ta nam pokaže gibanje tumorja v vseh fazah dihanja, kar nato upoštevamo pri načrtovanju planiranja obsevanja. 4D-CT posnamemo, kot je predpisano v protokolu za 4D-CT. Na začetku naredimo pregledno sliko (topogram), da preverimo poravnano bolnika. Glede na lego, fiksacijo in območje obsevanja bolnika se določi položaj izhodiščnih točk, na katere se prilepijo kovinski markerji, ki so nato vidni na CT. Iz teh točk medicinski fiziki določijo potrebne premike za določitev izocentra. V slikano območje zajamemo celotna pljuča in v primeru lokacije tarče v spodnjih režnjih še zgornji del abdomna.



Slika 3: Imobilizacija bolnika z T vakuumsko blazino in napravo za kompresijo.



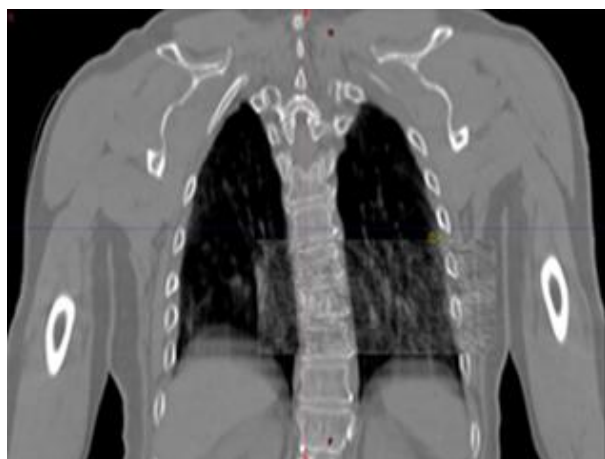
Slika 4: Izhodiščne točke za določitev izocentra.

IZVEDBA OBSEVANJA IN IGRT NA LINEARNEM POSPEŠEVALNIKU

Bolnika položimo na obsevalno mizo, s pomočjo laserskih sistemov izvedemo poravnano samo medialne linije in nato z OSMS (Optical Surface Monitoring System) nastavimo bolnika v izocenter. OSMS je tehnika, ki s pomočjo 3D-optične tehnologije spremlja bolnikovo površino kože, in če se bolnik v času obsevanja premakne, sistem to zazna in obsevanje se samodejno ustavi.



Slika 5: Nastavitev bolnika s pomočjo sistema OSMS.



Slika 6: Nastavitveni CBCT, prikaz poravnave na kostne strukture.

Po nastavitvi bolnika preverimo lego bolnika in položaja mehkih tkiv s CBCT (Cone beam computed tomography). S pomočjo CBCT pridobimo 3D-slike z visoko resolucijo in boljšo ločljivostjo mehkih tkiv ter dobro

lokalno tumorsko kontrolo. Pri SBRT na začetku izvedemo nastavitveni CBCT, poravnavo izvedemo najprej na kostne strukture, uporabimo tako translacijske kot tudi rotacijske premike, nato izvedemo še poravnavo na tumorski volumen ITV (Internal Target Volume).



Slika 7: Nastavitveni CBCT, prikaz poravnave na ITV-volumen.



Slika 8: Verifikacijski CBCT, kjer preverimo samo ITV-volumen.

Po verifikaciji nastavitvenega CBCT izvedemo premik obsevalne mize na dobljene premike. V naslednjem koraku izvedemo verifikacijski CBCT, kjer preverimo samo ITV-volumen, preverimo samo translacijske premike.

Če verifikacijski CBCT odstopa za več kot 3 mm, naredimo še dodaten CBCT, nato izvedemo obsevanje. Če odstopa za manj kot 3 mm, takoj začnemo obsevati. Po koncu obsevanja izvedemo še CBCT, kjer ocenimo rezidualno napako, tako da preverimo samo ITV. Če je odmik pri poravnavi na tumor/ITV večji kot nedopustna napaka, torej več od 5 mm, moramo obvestiti zdravnika.

Obsevalne tehnike: VMAT, IMRT, 3D

LITERATURA

1. But J, Ćirić E, Vrankar M, Šarvar A, Jenko A, Kudzović E, et al. Protokol za stereotaktično obsevanje pljučnih tumorjev.
2. CIVCO Radiotherapy (<http://civcort.com/ro>)
3. Stereotactic body radiotherapy in lung cancer: an update. Dosegljivo s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635958/>.
4. Warlick BW (2008). Image – guided radiation therapy: techniques and strategies. *Commun Oncol* 5(2): 86 – 92.

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE SKOZI UHO ŠIVANKE

Denis Brojan, univ. dipl. fiz.

Stereotaktično obsevanje hrbtenice zahteva precejšnjo natančnost. Pričakuje se, da bo končna krajevna natančnost obsevanja vsaj 2 mm ali boljša. Od tega gre del napake pripisati gibanju anatomije in vrisovanju, del pa pospeševalniku in njegovi opremi. V prispevku bomo s preprosto meritvijo pokazali, da je prispevek opreme k skupni končni napaki obsevanja kvečjemu 1 mm.

Če bi tipe SBRT (angl. stereotaktične radioterapije telesa) razvrščali po tem, kako kritična je krajevna natančnost obsevanja, bi zagotovo postavili SBRT hrbtenice na prvo mesto. Z visoko dozo obsevamo tarčno mesto, znotraj tarče ali v njeni neposredni bližini pa leži hrbtenjača kot kritični organ, ki ga moramo zanesljivo ščititi. Razmerje doz med tarčo in hrbtenjačo je približno 2 : 1. V najmanj ugodnem primeru, kadar tarča zaobjema hrbtenjačo z vseh strani, se slednja znajde kot dolina nizke doze v gorovju visoke doze. Milimetrska napaka v poti obsevalnega žarka skozi anatomijo lahko povzroči, da bo hrbtenjača prejela višjo dozo od predvidene, zaradi tega pa se bo povečala verjetnost komplikacij.

VPLIV NAPAK NA KRAJEVNO NATANČNOST OBSEVANJA

Izvorov napake je veliko. Brez razprave jih lahko ločimo v dve skupini. V prvi skupini so tiste, ki jih povzroča gibanje anatomije tako pri simulaciji kot pri obsevanju, slab slikovni material in na njegovi podlagi raznovrstne netočnosti pri vrisovanju tarč in organov. Druga skupina pa vključuje druge napake, ki jih povzročajo omejitve in nepravilno vzdrževanje opreme, zlasti pospeševalnika, njegovega kolimatorja, robotske mize in slikovnega sistema. Pa tudi napake v zajemu slike anatomije bolnika in napake v izračunu predvidene doze, ki ju povzročata simulacijski CT-aparat in načrtovalni program.

Tuji viri, kot je RTOG 0631, zahtevajo krepko natančnost tovrstnega obsevanja. Pravijo: končna krajevna natančnost obsevanja, to je od priprave do izvedbe, mora biti boljša ali enaka 2 mm. Približno tolikšen je v praksi tudi varnostni rob okoli hrbtenjače. V teh dveh milimetrih naj bi bilo vključeno vse, kar se lahko zgodi, pa naj se zdi to še tako nemogoče napovedati. Če primerjamo tovrstno obsevanje s preostalo radioterapijo, se zdi zahtevno. Kakor vtikanje sukanca v uho šivanke.

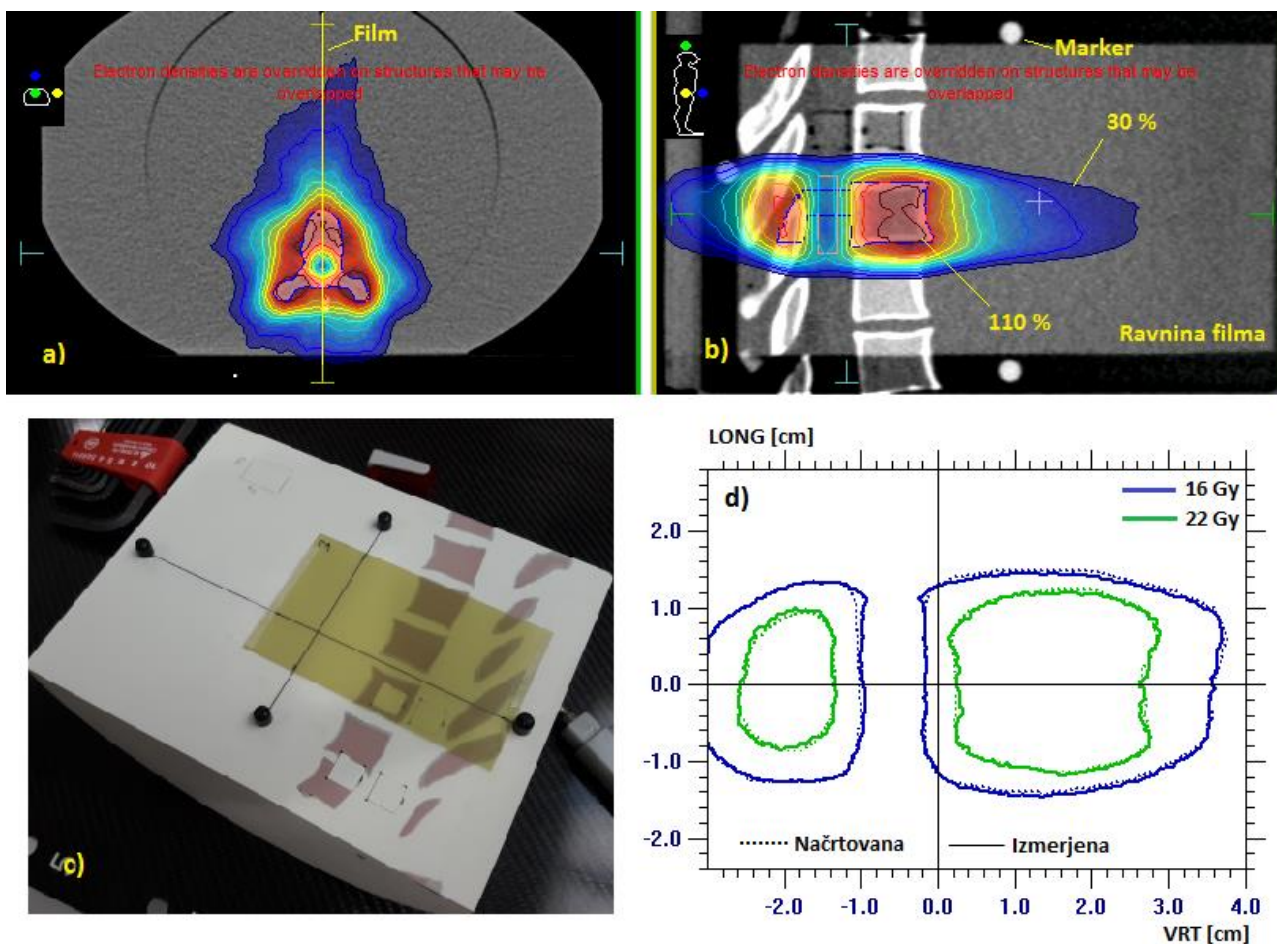
Merjenje vplivov vseh teh napak je zahtevno početje. Stereotaksija hrbtenice se od drugih vrst stereotaksije, na primer stereotaksije pljučnih tumorjev ali tumorjev v abdomnu, loči po dveh pomembnih značilnostih. Hrbtenica na tomografskih CT-posnetkih dobro izstopa od preostalega mehkega tkiva, kar omogoča natančno zlivanje tomografskih slik med slikovno vodeno terapijo. Obenem pa je razmeroma negibljiva – posedanje zaradi sproščanja telesa ali druge manjše premike je mogoče zmanjšati s pogostim slikanjem in repozicioniranjem. Ob predpostavki, da je slikovni material točen in da smo dosegli zavidljivo natančnost pri vrisovanju kontur, telo pa smo primerno imobilizirali in s tem zmanjšali možnost premikov, se morda lahko nadejamo prej omenjene natančnosti. Natančnost opreme v tem pogledu postane pomembna. Ponujata se vprašanji: kolikšna je natančnost opreme in ali je enaka v vseh primerih?

KAKO NATANČNA JE OPREMA?

Ne da bi raziskovali natančnost vsakega posameznega kosa opreme, si pogledjmo test *end-to-end* (angl. od enega do drugega konca), ki uporabi vso opremo in razkrije, kakšen je njen prispevek h končni natančnosti. Tak test vključuje vse klinične korake, od priprave do slikovno vodene obsevanja. Pri njem bolnika nadomestimo s fantomom, to je priprava iz plastike, v katero lahko vstavljamo merilnike doze. Eden takih fantomov je *E2E SBRT Spine Phantom* (slika 1: a, b in c). Vanj lahko kot merilnik doze vstavimo radiokromski film. Tovrsten film je občutljiv na sevanje: na mestu, kjer prejme večjo dozo, je bolj črn kot drugje, kjer je doza manjša (več v [1]). Fantom ima v sebi štiri markerje, ki jih uporabimo kot referenco za določanje položaja anatomije in filma znotraj fantoma. Podobno kakor kosti v bolniku ali pa kovinski markerji, ki jih vgrajujejo v

abdomen in služijo nastavljanju anatomije pod obsevalni žarek. Ti markerji so vidni na CT-posnetku, na katerem računamo absorbirano dozo, označeni pa so tudi na filmu (slika 1: c).

Pot fantoma je docela klinična. Najprej ga slikamo na CT-simulatorju, vrišemo konturo, ki predstavlja tumor, in konturo, ki predstavlja kritični organ (slika 1: a in b). Nato predpišemo primerno dozo, denimo 1×24 Gy, in pripravimo obsevalni načrt. V prikazanem primeru načrtujemo obsevanje za pospeševalnik VersaHD proizvajalca Elekta. Uporabili bomo volumetrično modulirano ločno tehniko (angl. *Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT*), pri kateri žarek cilja na tarčo z vseh strani med obračanjem roke aparata, kolimacija žarka pa se vmes dinamično spreminja. Obsevanje fantoma bo slikovno vodeno. Po začetni namestitvi fantoma na obsevalno mizo zajamemo tomografski posnetek CBCT (angl. *Cone Beam CT*) in ga zlijemo s CT-posnetkom. CBCT se razlikuje od CT-posnetka samo v tem, da ga zajamemo s širokim kilovoltnim snopom v enem obratu roke aparata. Pri zlivanju opazujemo predvsem kovinske markerje. Izračunana razhajanja med markerji zmanjšamo s premikom robotske mize. Robotska miza lahko izvaja premike z natančnostjo okoli 0,2 mm in vrteže okoli glavnih osi z natančnostjo okoli 0,2 stopinje. Slikanje in repozicioniranje lahko večkrat ponovimo. Ko smo zadovoljni z lego fantoma, ga obsevamo po načrtu. Na koncu primerjamo izmerjeno dozo z načrtovano tako, da sliko filma in sliko načrtovane doze naložimo eno nad drugo, da se markerji dobro pokrijejo. Dobimo rezultat, ki ga kaže slika 1: d. Prikazani sta dve značilni izodozni krivulji pri 16 Gy in 22 Gy. Črčkana krivulja je načrtovana izodoza, neprekinjena pa izmerjena. Med njima je razvidno predvsem longitudinalno razhajanje in pa morebitna deformacija izodoznih krivulj. Podrobnejša analiza pokaže, da je krajevni zamik med izodozami okoli 0 mm v vertikalni smeri in 0,5 mm v longitudinalni smeri. Tolikšen je pogrešek pri ciljanju. Ker smo merili samo v sagitalni ravnini, o lateralni napaki ne moremo soditi.



Slika 1: (a) VMAT-načrt za 1×24 Gy. Tarča je vretence, kritični organ pa hrbtenični kanal. (b) Načrtovana dozna distribucija v ravnini filma. (c) Film med polovicama fantoma. (d) Izračunana in merjena para izodoz (16 Gy in 22 Gy) v sagitalni ravnini filma.

NATANČNOST OPREME JE LE POL ENAČBE

Ponavljanje te meritve in meritve v drugih ravninah bi pokazali podobne rezultate. Venomer bi bila skupna krajevna napaka v odloženi dozi manjša ali enaka 1 mm. Takšna je torej natančnost moderne obsevalne opreme.

A ne pozabimo, v meritvi ni vsebovanega vpliva gibanja anatomije, ki je v realnosti vedno prisotno, kakor tudi ne netočnost vrisanih kontur. To dvoje povečuje končno napako, ki ne sme biti večja od okoli 2 mm. Pri vzdrževanju opreme, kot tudi v postopku načrtovanja obsevanja, moramo biti zato skrbni in karseda minimizirati posamezne napake. Le tako lahko dosežemo želeno končno natančnost.

LITERATURA

1. Gallo JJ, Kaufman I, Powell R, et al, Single-fraction spine SBRT end-to-end testing on TomoTherapy, Vero, TrueBeam, and CyberKnife treatment platforms using a novel anthropomorphic phantom, *J Appl Clin Med Phys.* 2015; 16(1):5120.

RADIOLOŠKA OCENA ODGOVORA NA STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE

Nina Boc, dr. med.

Preden lahko ocenimo koristi stereotaktičnega obsevanja, je dobro spoznati osnovne značilnosti zgodnjih postobsevalnih in poznih postobsevalnih sprememb v različnih organih z različnimi radiološkimi metodami, morfološki in funkcionalni pristopi. Trenutno namreč nimamo enotnih kriterijev, ki bi nam logaritmično pomagali pri oceni učinka terapije.

Stereotaktično obsevanje (stereotactic body radiation therapy – SBRT) je danes uveljavljena tehnika, ki se varno in uspešno uporablja po svetu ter jo tudi v Sloveniji uvajamo kot del smernic za zdravljenje različnih vrst raka. Za radiološko oceno učinka terapije v onkologiji uporabljamo osnovne kriterije RECIST 1.1 (2009), ki temeljijo na standardizirani oceni premera tarčnih in netačnih lezij. Vendar lezije po obsevanju ne glede na tehniko obsevanja ne spadajo več v oceno patoloških sprememb v sklopu kriterijev RECIST.

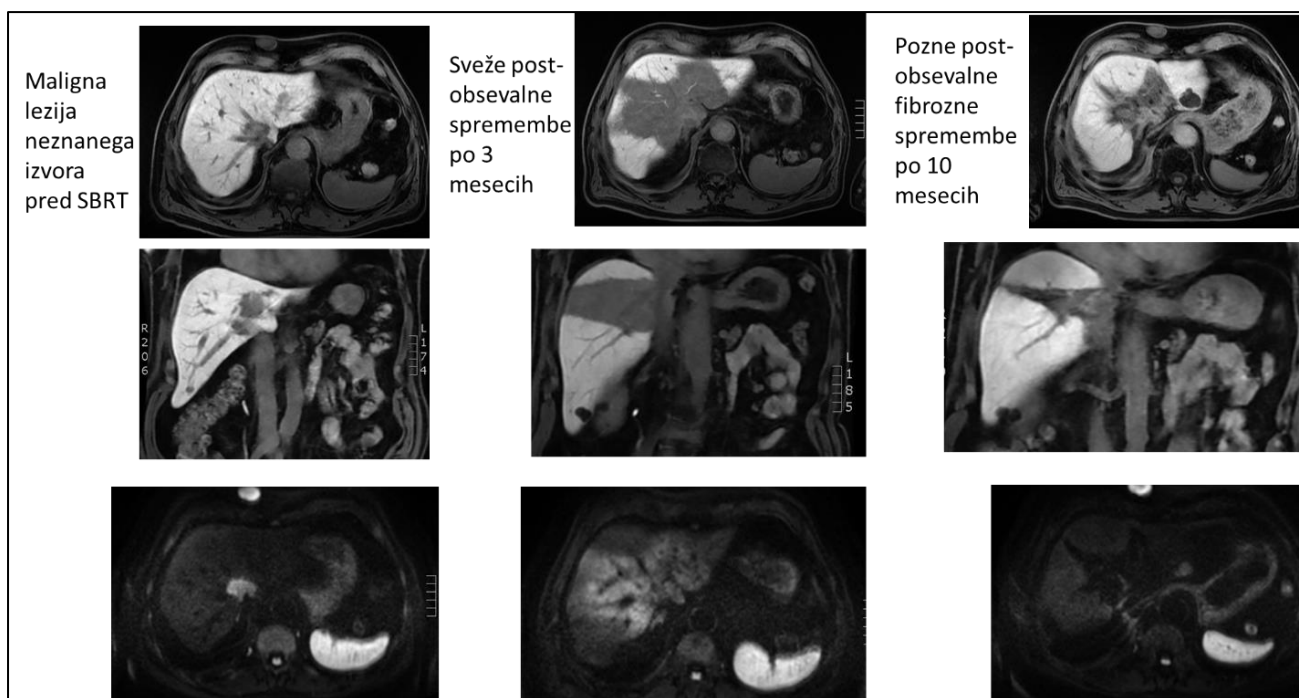
OCENA UČINKA TERAPIJE

Ocena učinka terapije po ablativnih terapijah temelji na vzorcu obarvanja patoloških lezij po intravenozni aplikaciji kontrastnega sredstva na MR- ali CT-preiskavi. Zavedamo se heterogenosti tumorjev, vendar so zgodnji kazalniki učinka terapije znižanje atenuacijskih vrednosti pri CT-preiskavi v isti fazi slikanja, jasni znaki nekroze in zmanjšanje obarvanja zdravljenih sprememb. Zmanjšanje premera zdravljenih sprememb je precej zakasnelo, zato ocena učinka glede na velikost sprememb ni optimalna in ima funkcionalno slikanje potencial pri zgodnji oceni učinka terapije. Med funkcionalno slikanje štejemo dinamično kontrastno slikanje s CT, MR ali UZ ter difuzijske tehnike slikanja (DWI) in perfuzijsko tehniko ASL (arterial spin labeling) kot del MRI-preiskave in preiskave PET-CT.

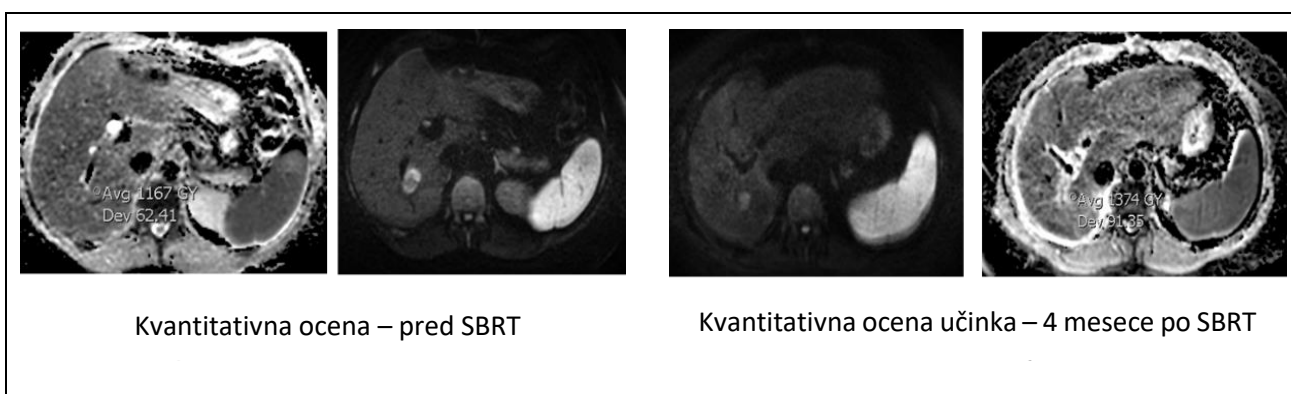
Ob oceni učinka terapije vidimo tudi poškodbe tkiv, skozi katere potekajo radiacijski žarki, ki so radiološko videti različno v različnih organih.

Še vedno pa za radiologe ostaja izziv pri oceni vitalnega ostanka tumorja in zgodnje ponovitve bolezni.

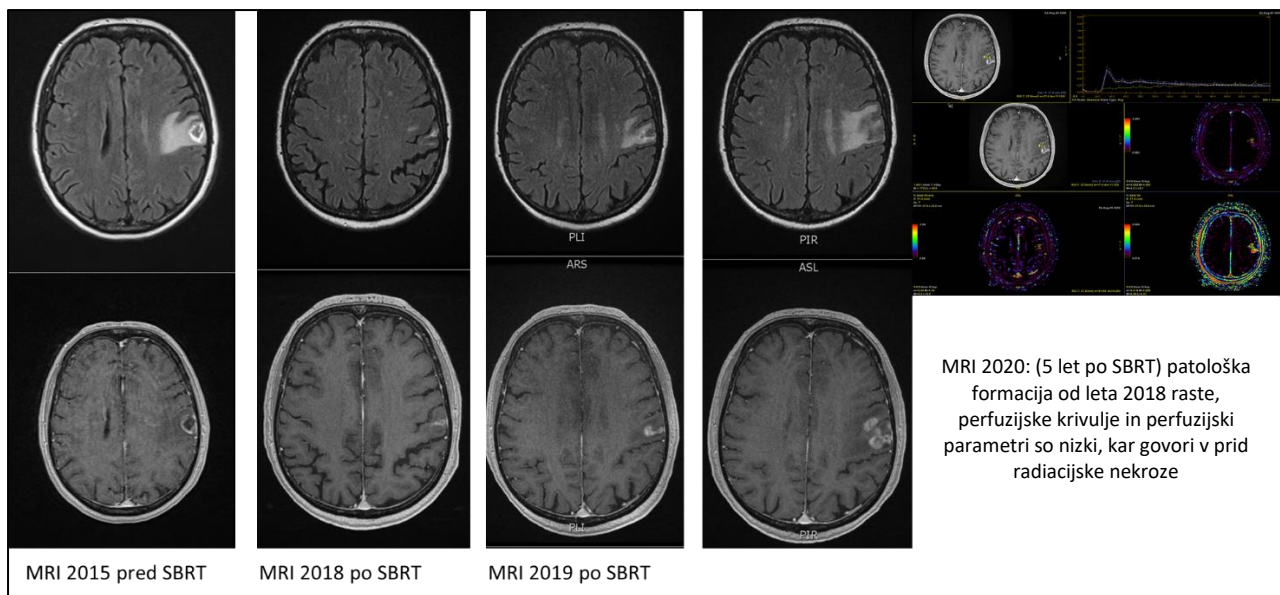
Trenutno nimamo enotnih kriterijev za oceno učinka terapije po SBRT, zato je pomembna tudi izkušnost radiologa, da lahko loči zgodnje in pozne pričakovane spremembe po obsevanju od drugih sprememb ali sprememb, sumljivih za recidiv. Seveda so pričakovane spremembe v različnih organih različne in se tudi časovno različno spreminjajo.



Slika 1: Radiološke morfološke in funkcionalne spremembe maligne lezije v daljšem časovnem obdobju po SBRT.



Slika 2: Radiološke kvantitativne ocene (mapa ADC) sprememb maligne lezije po SBRT.



Slika 3. Spremljanje sprememb v centralnem živčnem sistemu po SBRT z MR-perfuzijo.

LITERATURA

1. Stanič K Vrankar M. Stereotaktična radioterapija telesa pri bolnikih s pljučnim rakom. *Onkologija*.2017.1.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45(2):228–247.
3. Sabrina H. Rossi, Davide Prezzi, Christian Kelly-Morland & Vicky Goh. Imaging for the diagnosis and response assessment of renal tumours. *World Journal of Urology* volume 36, pages 1927–1942(2018).
4. Laura A. Dawson, Cynthia Ménard. Imaging in Radiation Oncology: A Perspective. *Oncologist*. 2010 Apr; 15(4): 338–349.
5. Mastrocostas K, Jang HJ, Fischer S, Dawson LA, Munoz-Schuffenegger P, Sapisochin G, et al. Imaging post-stereotactic body radiation therapy responses for hepatocellular carcinoma: typical imaging patterns and pitfalls. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(5):1795-1807. doi: 10.1007/s00261-019-01901-y.

KRATICE

3D-CRT	tridimenzionalno konformno obsevanje
4D-CT	štiridimezionalna računalniška tomografija
α/β	razmerje α/β je doza v Gy, pri kateri je delež linearnega in kvadratnega dela poškodb zaradi ionizirajočega sevanja enak
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology Oncology
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
BED	biološka efektivna doza [angl. Biologically effective dose]
BRAF	B-raf protoonkogen, serin/treonin kinaza
CT	računalniška tomografija [angl. Computed tomography]
CTV	klinični tarčni volumen [angl. Clinical target volume]
CBCT	konično žarčna računalniška tomografija [angl. Cone beam computed tomography]
EQD ₂	ekvivalentna doza pri 2 Gy na frakcijo
GTV	tumor [angl. Gross tumor volume]
IMRT	intenzitetno modulirana radioterapija [angl. Intensity modulated radiation therapy]
MEK	mitogensko aktivirana ekstracelularna signalno regulirana kinaza
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PTV	načrtovalni tarčni volumen [angl. Planning target volume]
SRS	stereotaktična radiokirurgija [angl. Stereotactic radiosurgery]
SBRT	stereotaktično obsevanje telesa [angl. Stereotactic body radiation therapy].
SABR	stereotaktična ablativna radioterapija [angl. Stereotactic ablative body radiotherapy]

PODPORNIKI IZOBRAŽEVANJA



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Na spletni strani <https://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi> so gradiva s strokovnih dogodkov, ki jih organizira OI Ljubljana. Namenjena so tako zaposlenim na OI kot tudi drugim zaposlenim v zdravstvu, študentom in širši javnosti. Vabljeni k ogledu in prebiranju publikacij.



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica

Astellas Pharma d.o.o.

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji

MERCK SHARP & DOHME, inovativna zdravila d.o.o.

Amgen zdravila d.o.o.

Pharmaswiss d.o.o.

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer Podružnica Ljubljana

Merck proizvodnja in prodaja farmacevtskih in Kemijskih proizvodov, d.o.o.

KEFO d.o.o.

Lek d.d.

Johnson & Johnson d.o.o.

Sanolabor d.d.

ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI IN PODALJŠAJTE PREŽIVETJE

Pri bolnikih z mHSPC, zdravljenje samo z ADT ni dovolj.

ZDRAVILO ERLEADA® JE SEDAJ ODOBRENO TUDI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HORMONSKO OBČUTLJIVIM, METASTATSKIM RAKOM PROSTATE (mHSPC).¹

Zgodnja uporaba zdravila ERLEADA+ADT v primerjavi z ADT pomembno podaljša preživetje bolnikov in zmanjša tveganje za napredovanje bolezni, hkrati pa prihrani druge oblike zdravljenja za kasnejše stadije bolezni.¹⁻³

Skršjan povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA*

▽ Za to zdravljenje se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: Erleada 60 mg filmsko obložene tablete. **Kakovostna in količinska sestava:** 60 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicijirana), črni in rumeni železov dioksid, makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec, titanov dioksid. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni. Za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSPC) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek je 240 mg (štiri 60-miligramske tablete) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadolibarina. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki ≥ 3 . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila prekiniti začasno in ne dokončno, dokler se simptomi ne izboljšajo na ≤ 1 . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, nato pa z zdravljenjem nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg), če je potrebno. Starejšim bolnikom, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa uporaba ni priporočljiva. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje. Apalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugimi predispozicijskimi dejavniki, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid je prišlo do padcev in zlomov, zato je treba pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike pa spremljati po ustaljenih smernicah in premeditati o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti. Bolnike je treba spremljati tudi glede znakov in simptomov ishemične bolezni srca in optimizirati obvladovanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev, se je načeloma treba izogibati, če je terapevtski učinek teh zdravil za bolnika zelo pomemben in njihovega odmerjanja ni mogoče enostavno prilagajati na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulansi se je treba izogibati. Če se predpiše apalutamid, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožilja spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni. Zdravljenje z odtegnitvijo

androgenov lahko podaljša interval QT. **Interakcije:** Apalutamid je induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil. Pri sočasnem odmerjanju tega zdravila s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 ali močnih zaviralcev CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila. Ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij. Pri sočasni uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasni uporabi s substrati UDP-glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s substrati P-gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N-desmetil presnovek zavirata prenašalce OCT2, OAT3 in MATE. Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levoprolinjev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost leuprolidu v stanju dinamičnega ravnovesja. Skrbna presoja je potrebna tudi pri sočasni uporabi z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izkovejo Torsades de pointes. **Nosečnost in dojenje:** Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi, zato lahko to zdravilo škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo se ne sme uporabljati med dojenjem. **Neželeni učinki:** Hipotiroidizem, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, disgevizija, konvulzije, ishemična bolezen srca, podaljšanje intervala QT, vročinski oblivi, hipertenzija, driska, kožni izpuščaji, srbenje, zlomi, artralgija, mišični krči, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik DžP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija **Predstavniki imetnika DžP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana.

Režim izdajanja zdravila: Rp/Spec. **Datum odobritve:** 27. 01. 2020

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

Vir:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA® (apalutamid).
2. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13-24
3. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13-24. Supplementary information.

Janssen Oncology

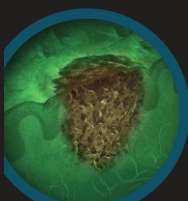
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00, e-mail: info@janssen-slovenia.si

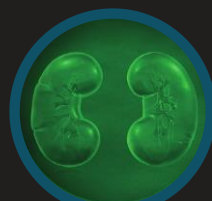
Erleada®
(apalutamid) tablete



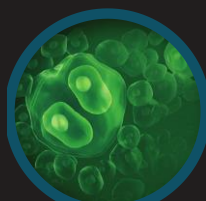
Nedrobnocelični pljučni rak¹



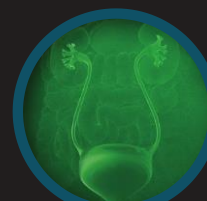
Melanom¹



Rak ledvičnih celic¹



Hodgkinov limfom¹



Uroteljski karcinom¹



Ploščatocelični karcinom glave in vratu¹

References: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!
Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab.

Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) in zdravljenje z brentuksimabom vedotinom (BV) nista bila uspešna, in odraslih bolnikov, ki za presaditev niso primerni, zdravljenje z BV pa pri njih ni bilo uspešno; lokalno napredovalega ali metastatskega uroteljskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega uroteljskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z aksamitinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC, uroteljskim rakom ali HNSCC: Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje izraženosti PD-L1 tumorja z validirano preiskavo, da izberemo bolnike z NSCLC ali predhodno nezdravljenim uroteljskim rakom. Bolnike s HNSCC je treba za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) izbrati na podlagi izraženosti PD-L1, potrjene z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek za kombinirano zdravljenje je 200 mg na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je aksamitin uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksamitina nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi); Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinit-

vami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati.

Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 5.884 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, uroteljskim rakom ali HNSCC s štirimi odmerki (2 mg/kg na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 7,3 mesece (v razponu od 1 dneva do 31 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (32 %), navzea (20 %) in diareja (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili: imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 1.067 bolnikih NSCLC ali HNSCC, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg ali 10 mg/kg na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (50 %), navzea (50 %), utrujenost (37 %), zaprtost (35 %), diareja (30 %), nevtropenija (30 %), zmanjšanje apetita (28 %) in bruhanje (25 %). Pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom je pri bolnikih z NSCLC pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje znašala 67 %, pri zdravljenju samo s kemoterapijo pa 66 %, pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom pri bolnikih s HNSCC 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksamitinom so ocenili v klinični študiji pri 429 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne in 5 mg aksamitina dvakrat na dan. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (54 %), hipertenzija (45 %), utrujenost (38 %), hipotiroidizem (35 %), zmanjšana apetit (30 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (28 %), navzea (28 %), zvišanje vrednosti ALT (27 %), zvišanje vrednosti AST (26 %), distonija (25 %), kašelj (21 %) in zaprtost (21 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je bila med kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom 76 % in pri zdravljenju s sunitinom samim 71 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Način in režim izdaje zdravila: H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah.

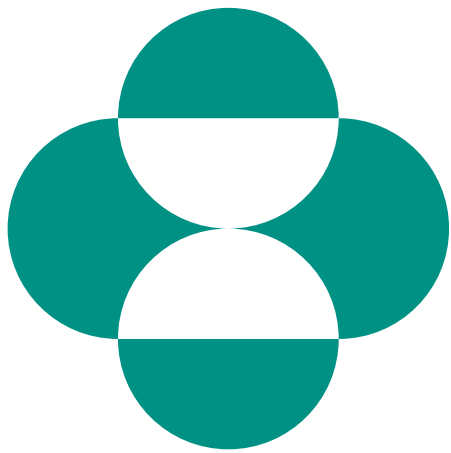
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
 Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50
 Pripravljen v Sloveniji, September 2020; SI-KEY-00145 EXP: 09/2022

Samo za strokovno javnost.

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.



MSD

INVENTING FOR LIFE

Z ZDRAVILOM XGEVA® BOLNIKOM S KOSTNIMI ZASEVKI SOLIDNIH TUMORJEV OMOGOČITE VEČ ČASA BREZ SKELETNIH DOGODKOV* IN BREZ BOLEČIN V KOSTEH.¹⁻³

- Premoč nad zoledronsko kislino v preprečevanju skeletnih dogodkov.^{2,4}
- Podaljša čas do pojava bolečine in v primerjavi z zoledronsko kislino bolje pomaga pri ohranjanju kakovosti življenja.³
- Preprosta podkožna aplikacija vsake štiri tedne.⁵

ZAŠČITITE SVOJE BOLNIKE S PRIPOROČENIM ZDRAVLJENJEM V NOVIH ESMO SMERNICAH 2020¹



XGEVA® 120 mg raztopina za injiciranje (denosumab) – SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem si preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

SESTAVA ZDRAVILA: Ena viala vsebuje 120 mg denosumaba v 1,7 ml raztopine (70 mg/ml). Pomožne snovi z znanim učinkom: 1,7 ml raztopine vsebuje 78 mg sorbitola (E420). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Preprečevanje skeletnih dogodkov (patoloških zlomov, obsevanja kosti, kompresije hrbtenjače ali operacije kosti) pri odraslih z napredovanimi malignomi, ki zajamejo kosti, Zdravljenje odraslih bolnikov in skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki ni operabilen, ali pri katerem bi kirurška odstranitev verjetno povzročila hudo obolenost. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravilo XGEVA® mora aplicirati zdravstveni delavec. Vsi bolniki morajo prejemanjati dodatek vsaj 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D dnevno, razen če ima bolnik hiperkalcemijo. Bolniki morajo dobiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika. **Preprečevanje skeletnih dogodkov pri odraslih z napredovanimi malignomi, ki zajamejo kosti:** Priporočeni odmerek je 120 mg enkrat na 4 tedne v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali nadlaket. **Gigantocelularni kostni tumor:** Priporočeni odmerek zdravila XGEVA® je 120 mg enkrat na 4 tedne v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali nadlaket ter dodaten odmerek 120 mg 8. in 15. dan zdravljenja v prvem mesecu terapije. Bolnike z gigantocelularnim kostnim tumorjem je treba v rednih presledkih ocenjevati, da bi ugotovili, ali jim zdravljenje še koristi. Pri bolnikih, ki imajo bolezen z zdravilom XGEVA® obvladano, niso ocenili učinka prekinitve ali prenehanja zdravljenja, toda omejeni podatki pri teh bolnikih ne kažejo povratnega učinka po prenehanju zdravljenja. **Okvara ledvic:** Prilagoditev odmerka ni potrebna. **Okvara jeter:** Varnost in učinkovitost denosumaba nista raziskani. **Starejši bolniki (stari ≥ 65 let):** Prilagoditev odmerka ni potrebna. **Pediatrični bolniki:** Varnost in učinkovitost zdravila XGEVA® pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let) še nista bili dokazani z izjemo skeletno dozorelih mladostnikov (starih od 12 do 17 let) z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Zdravilo XGEVA® ni priporočljivo za pediatrične bolnike (stare < 18 let) z izjemo skeletno dozorelih mladostnikov (starih od 12 do 17 let) z gigantocelularnim kostnim tumorjem. **Odmerjanje za zdravljenje skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem,** ki ni operabilen, ali pri katerem bi kirurška odstranitev verjetno povzročila hudo obolenost, je enako kot za odrasle. Za subkutano uporabo. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Huda, nezdravljiva hiperkalcemija. Nezačetne lezije po zobnih ali ustnih kirurških posegih. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Vsi bolniki morajo prejemanjati dodatek kalcija in vitamina D, razen če ima bolnik hiperkalcemijo. Obstoječa hiperkalcemija je treba odpraviti še pred začetkom zdravljenja z zdravilom XGEVA®. Hiperkalcemija se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem z zdravilom XGEVA®. Kontrolo koncentracije kalcija je treba izvesti (i) pred prvim odmerkom zdravila XGEVA®, (ii) v dveh tednih po prvem odmerku, (iii) če se pojavijo simptomi, sumljivi za hiperkalcemijo. O dodatnih kontrolah koncentracije kalcija med zdravljenjem je treba razmisliti pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za hiperkalcemijo, ali če so takšne kontrole sicer umestne glede na bolnikovo klinično stanje. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o simptomih, ki kažejo na hiperkalcemijo. Če se med prejemanjem zdravila XGEVA® pojavi hiperkalcemija, je lahko potrebno dodatno dajanje kalcija in dodatne kontrole. Bolniki s hudo okvaro ledvic (očitek kreatinina < 30 ml/min) ali bolniki na dializi imajo večje tveganje za pojav hiperkalcemije. Tveganje za pojav hiperkalcemije in spremljajočega zvišanja paratiroidnega hormona se povečuje s povečano stopnjo okvare ledvic. Pri takšnih bolnikih so redne kontrole koncentracije kalcija posebej pomembne. Pri bolnikih, ki imajo nezačetne lezije mehkih tkiv v ustih, je treba začetek zdravljenja/nov ciklus zdravljenja odložiti. Pred zdravljenjem z denosumabom je priporočljivo opraviti zobozdravstveni pregled in preventivno zobozdravstveno oskrbo ter individualno oceno koristi in tveganja. Pri ocenjevanju bolnikovega tveganja za pojav osteonekroze čeljustnice je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja: moč zdravlila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje z zelo močnimi spojinami), pol uporabe (tveganje je večje v primeru parenteralne uporabe) in kumulativni odmerek zdravila, uporabljene za zdravljenje resorpcije kosti, rak, sočasne bolezni (npr. anemijo, koagulopatije, okužbo), kajenje, sočasna zdravljenja: kortikosteroide, kemoterapijo, zaviralce angiogeneze, radioterapijo glave in vratu, slabo ustno higieno, periodontalno bolezen, slabo prilagojene se zobne proteze, že obstoječo zobno bolezen, invazivne zobozdravstvene posege, npr. ekstrakcije zob. Vsem bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom vzdrževati dobro ustno higieno, redno opravljati zobozdravniške preglede in nemudoma obvestiti zdravnika, če se pojavi kakršen koli simptom v ustih, na primer majanje zob, bolečina, oteklina, rana, ki se ne celi, ali izcedek. Med zdravljenjem je izvajanje invazivnih zobozdravniških posegov dovoljeno le po skrbnem razmisleku in se jim je treba izogniti v bližini termina za odmerjanje zdravila XGEVA®. Načrti vedenja bolnikov, ki se jim pojavijo osteonekroza čeljustnice, je treba oblikovati na podlagi tesnega sodelovanja med lečečim zdravnikom in zobozdravnikom ali ustnim kirurgom, ki ima izkušnje z osteonekrozo čeljustnice. Razmisliti je treba o začasnem prenehanju zdravljenja z zdravilom XGEVA®, dokler se to stanje ne razreši in se sopolteno dejavniki tveganja ublažijo, če je mogoče. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba ali poškodba. Na možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki prejemanjajo denosumab in pri katerih se pojavijo simptomi bolezni ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes. Atipični zlomi stegenice se lahko pojavijo že ob majhni poškodbi ali celo brez poškodbe, in sicer v subtrohanternem in diafiznem predelu stegenice. Za te dogodke so značilni specifični radiografski izvidi. O njih so poročali tudi pri bolnikih z določenimi sočasnimi boleznimi stanji (npr. s pomanjkanjem vitamina D, revmatoidnim artritisom, hipofosfatazijo) in med uporabo določenih zdravil (npr. bisfosfonatov, glukokortikoidov, zaviralcev protonske črpalke). Ti dogodki so se pojavili tudi brez antiresorpcijskega zdravljenja. Podobni zlomi, opisani v zvezi z bisfosfonati, so pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z denosumabom in so imeli zlom srednjega dela stegenice, opraviti tudi pregled druge stegenice. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila XGEVA® ob vrednotenju bolnika glede na individualno oceno koristi in tveganja. Bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom zdravniku poročati o novi ali nenavadni bolečini v stegnu, kolku ali dimljah. Bolnike s takšnimi simptomi je treba preiskati glede nepopolnega zloma stegenice. Po prenehanju zdravljenja spremljajte bolnike z gigantocelularnim kostnim tumorjem in bolnike s še razvijajočim se skeletom glede znakov in simptomov hiperkalcemije, razmislite o rednem preverjanju serumskega kalcija ter ponovno opredelite bolnikove potrebe po dajanju kalcija in vitamina D. Zdravilo XGEVA® ni priporočljivo pri bolnikih, ki se jim skelet še razvija. Bolniki, zdravljeni z zdravilom XGEVA®, sočasno ne smejo prejemanjati drugih zdravil, ki vsebujejo denosumab (za indikacije pri osteoporozni), in bisfosfonatov. Malignost pri gigantocelularnem kostnem tumorju ali napredovanje do metastatske bolezni je redek dogodek in je znano tveganje pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Bolnike je treba kontrolirati glede radioloških znakov malignosti, nove radiološke podatke ne kažejo povečane tveganja za malignost pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, zdravljenih z zdravilom XGEVA®. Zdravilo vsebuje sorbitol. Bolniki z redko prirojeno motnjo intoleranca za fruktozo ne smejo uporabljati tega zdravila. Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 120 mg, kar pomeni, da je praktično »brez natrija«. **INTERAKCIJE:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Sočasna kemoterapija in/ali hormonsko zdravljenje ali predhodna intravenska izpostavljenost bisfosfonatom niso klinično pomembno spremenili najmanjše koncentracije denosumaba v serumu in farmakodinamike denosumaba (N-telopeptid v urinu, prilagojen na kreatinin, uNTx/Cr). **POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hiperkalcemija, dispneja, driska, mišično-skeletna bolečina. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): novonastali primarni malignom, hipofosfatemija, ekstrakcija zoba, hiperhidroza, osteonekroza čeljustnice. Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100): hiperkalcemija po prenehanju zdravljenja pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, lichenoidne erupcije zdravila, atipični zlom stegenice. Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000): preobčutljivost na zdravilo, anafilaktična reakcija. Pogostost nezna: osteonekroza zunanjega slušnega kanala. **FARMACEVTSKI PODATKI:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA TER IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept s posebnim režimom – ZZ. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemska. **Dodatna pojasnila lahko dobite v lokalni pisarni:** Amgen zdravila d.o.o., Šmartinska 140, SI-1000 Ljubljana. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** Junij 2020. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJE:** November 2020. **Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila** <http://www.ema.europa.eu/>. **LITERATURA:** 1. Coleman R, et al. Ann Oncol. 2020;doi:10.1016/j.annonc.2020.07.019 [Epub ahead of print]; 2. Lipton A, et al. Eur J Cancer. 2012;48:3082-3092; 3. von Moos R, et al. Support Care Cancer. 2016;24:1327-1337; 4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila XGEVA®; 5. Body JJ, et al. ECC Congress. 2015;A1617. *Skeletni dogodki oziroma zapletli skeletnih zasevkov (ZKZ) so definirani kot patološki zlomi, obsevanje kosti, ukleščenje hrbtenjače ali operacije kosti.