

# Obsevanje celotne glave ima mesto v radioterapiji

## Whole brain radiotherapy has a place in radiotherapy

Maja Ivanetič Pantar, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

**Izveček.** Obsevanje cele glave je učinkovita, preprosta in široko dostopna tehnika, namenjena paliaciji ter kontroli bolezni v možganih. Zaradi vse boljše prognoze bolnikov z možganskimi zasevki žal ti lahko dočakajo tudi pozne stranske učinke, zlasti kognitivni upad. Stereotaktično obsevanje ponuja dobro lokalno kontrolo ob sicer slabši distalni kontroli v možganih, vendar pa je celokupno preživetje teh bolnikov enako, upad kognicije pa manjši. Posledično obsevanje cele glave ni več terapija izbire za vse bolnike z možganskimi metastazami, zlasti ne več po operaciji možganskih zasevkov ali stereotaktičnem obsevanju. Prihaja pa v poštev pri multiplih možganskih zasevkih, če stereotaktično obsevanje ni izvedljivo, pri izbranih bolnikih v slabšem splošnem stanju ter ob ponovitvah bolezni, če lokalno zdravljenje ni mogoče ali ni smiselno. Kognicijo lahko nekoliko obvarujemo s tehniko ščitenja hipokampusov in uporabo memantina. Za zdaj še čakamo na podatke, ali je pri velikem številu možganskih metastaz učinkovitejše in varnejše stereotaktično obsevanje ali obsevanje celotne glave s tehniko ščitenja hipokampusov.

**Glavne besede:** možganske metastaze, obsevanje celotne glave, zaščita hipokampusov, stereotaktično obsevanje

**Abstract.** Whole brain radiotherapy is an effective, simple and widely available technique used for palliation and control of metastatic disease in the brain. Due to the much better prognosis of patients with brain metastasis, they may experience late side effects, especially cognitive decline. Stereotactic radiotherapy provides good local control although distal control in the brain is worse, but the overall survival of these patients is the same and the cognitive decline is smaller. As a result, whole brain radiotherapy is no longer the therapy of choice for all patients with brain metastases, especially after stereotactic radiotherapy or surgery. It is indicated in the case of multiple brain metastases, if stereotactic radiation is not indicated, in selected patients of poor performance status or in the case of relapses, if local treatment is not possible or reasonable. Cognition can be protected by hippocampal avoiding technique and by the use of memantine. There are ongoing studies that will hopefully provide information which technique is more effective and safer for large number of brain metastases -stereotactic radiotherapy or hippocampal avoiding whole brain radiotherapy.

**Keywords:** brain metastases, whole brain radiotherapy, hippocampal avoiding, stereotactic radiotherapy

**Obsevanje celotne glave ima mesto v radioterapiji.** Zgodovinsko gledano so bolnike z možganskimi metastazami večinoma zdravili z obsevanjem celotne glave (WBRT). Ta tehnika je preprosta, učinkovita in široko dostopna. Včasih se ni veliko govorilo o toksičnosti te terapije, saj so imeli bolniki z možganskimi zasevki slabo prognozo. Z napredkom sistemske in lokalne terapije se je ta izboljšala, hkrati so pomembnejši postali tudi stranski učinki obsevanja glave, zlasti kognitivni upad. Razvoj tehnologije je omogočil široko uporabo stereotaktične radiokirurgije (SRS), s katero dosežemo dobro kontrolo bolezni, hkrati pa je boljši kognitivni izid, saj skoraj ne obsevamo zdravih možganov. Tako lahko obsevamo tudi vedno večje število možganskih zasevkov. Pa vendar, ali obsevanje cele glave res nima več mesta v sodobni radioterapiji?

**Kaj je pravzaprav namen obsevanja celotne glave?** Celotno glavo pri multiplih možganskih zasevkih obsevamo z namenom dobre paliacije oziroma kontrole nevroloških simptomov. Delni ali popolni odgovor dosežemo pri več kot 60 % bolnikov. Cilj je tudi nadzor bolezni v možganih, saj večina bolnikov z nadzirano

boleznijo v centralnem živčnem sistemu umre zaradi ekstrakranialnih vzrokov, medtem ko je pri nenadzirani bolezni v centralnem živčnem sistemu vzrok za smrt najpogosteje napredovanje bolezni znotraj centralnega živčnega sistema. Nadzor bolezni za obdobje šestih mesecev ali več se doseže pri približno polovici bolnikov. Poleg primarnega zdravljenja se celotna glava lahko obseva v kombinaciji s SRS ali operacijo za boljši lokalni nadzor bolezni ter preprečevanja nastanka novih metastaz oziroma distalne ponovitve bolezni.

## **Kaj nam pravi medicina, podprta z dokazi?**

### **1. SRS z ali brez WBRT**

Več randomiziranih študij je pokazalo, da dodatek WBRT po SRS ne vpliva na preživetje, je pa z WBRT manj intrakranialnih ponovitev. Ti bolniki tako redkeje potrebujejo ponovno zdravljenje. Z WBRT je zaznati večji kognitivni upad kot po SRS, in sicer že pri treh in nato tudi pri 12 mesecih po končanem zdravljenju z obsevanjem.

### **2. Pooperativna SRS ali WBRT**

Samo z operacijo pride do lokalne ponovitve v polovici primerov. Tako SRS kot WBRT bistveno in primerljivo zmanjšata (za približno 50 %) lokalne ponovitve, s tem da je v primerjavi s SRS z WBRT veliko manj distalnih ponovitev v možganih in se te pojavijo pozneje (6,4 meseca : 27,5 meseca). Razlike v preživetju ni. Po SRS je zaznati manjši kognitivni upad kot po WBRT.

### **3. Tehnike zaščite kognicije ob WBRT**

Pri WBRT se bojimo kroničnih posledic, zlasti kognitivnega upada, ki ga beležimo pri bolnikih že v treh mesecih po obsevanju. Torej te posledice lahko občutijo tudi bolniki s krajšim preživetjem. Najbolj je prizadet epizodni spomin. Ena od možnosti je uporaba memantina med obsevanjem celotne glave ter šest mesecev po njem, druga dokazano učinkovita pa je uporaba tehnike zaščite hipokampusov pri obsevanju celotne glave (HA-WBRT), ki v primerjavi z WBRT (kjer se ne ščiti hipokampus) zmanjša tveganje za kognitivni upad za približno 25 %.

### **4. SRS ali WBRT za multiple možganske metastaze**

Čeprav lahko tehnično stereotaktično obsevamo veliko število metastaz (tudi več kot 10 ali 15) in se tako zdravljenje zdi privlačno, se poraja vprašanje, ali je tako zdravljenje res tudi vsaj enako učinkovito kot WBRT oziroma je vsaj manj toksično. Hkrati se pojavljajo dvomi o smiselnosti obsevanja tako velikega števila metastaz in o tem, ali s tem ne zgrešimo mikrozasevkov, ki so z veliko verjetnostjo prisotni. Poleg tega tudi ne vemo, ali tako res zaščitimo kognicijo oziroma ali morda lahko enako zaščito kognicije dosežemo z uporabo memantina in HA WBRT (obsevanje celotne glave z zaščito hipokampusov). Teh podatkov iz randomiziranih študij za zdaj nimamo. Na to vprašanje nam bodo najverjetneje odgovorile študije, ki so v teku. Potekata dve študiji, ki primerjata SRS za 4–10 možganskih metastaz z WBRT in SRS za 5–15 možganskih metastaz z WBRT. Poleg tega poteka tudi študija, ki primerja SRS za 5–20 možganskih metastaz s HA-WBRT.

### **5. WBRT ali BSC (best supportive care oziroma najboljše podporno zdravljenje) za bolnike s slabo prognozo**

Pri bolnikih z možganskimi zasevki in slabo prognozo bolezni običajno obsevamo celotno glavo, saj želimo dobro paliacijo, hkrati pa ne pričakujemo, da bodo doživeli pozne posledice obsevanja. Poleg tega je tak tip obsevanja za bolnike precej preprost, čas na obsevalni mizi je kratek, magnetna resonanca (MRI) za potrebe načrtovanja ni potrebna. Pa vendar je eno- do dvotedensko obsevanje za take bolnike lahko zamudno in naporno in ni brez kratkotrajnih stranskih učinkov. Študija na bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč in ocenjenim kratkim preživetjem je pokazala, da je v nekaterih primerih smiselno opustiti obsevanje glave in se enako učinkovito raje usmeriti v dobro podporno zdravljenje. Pa vendar so tudi v tej študiji dokazali, da WBRT v primerjavi le s podporno terapijo pri mlajših in v boljši prognostični skupini izboljša preživetje.

**Zaključek.** Obsevanje cele glave je preprosta, neinvazivna, neboleča in široko dostopna tehnika, s katero dosežemo dobro paliacijo oziroma zmanjšamo nevrološko simptomatiko bolnikov z možganskimi zasevki. Poleg tega je namenjena tudi lokalni in distalni kontroli bolezni v možganih. Zaradi vse boljše prognoze bolnikov z možganskimi zasevki žal ti lahko dočakajo tudi pozne stranske učinke obsevanja celotne glave, predvsem nas skrbi kognitivni upad. Stereotaktično obsevanje brez WBRT zagotavlja zelo dobro lokalno kontrolo ob sicer slabši distalni kontroli bolezni v možganih, vendar pa ob tem ni razlik v preživetju teh bolnikov, hkrati je upad kognicije manjši. Posledično obsevanje cele glave ni več terapija izbora za vse bolnike z možganskimi metastazami, zlasti ne pri majhnem številu zasevkov v kombinaciji z operacijo ali stereotaktičnim obsevanjem. Danes se uporablja pri multiplih možganskih zasevkih, oziroma če operacija ali SRS nista indicirani. Pri bolnikih z boljšim preživetjem se priporoča obsevanje z metodami, kjer ščitimo kognicijo (memantine in HA WBRT). Zaradi tehničnega napredka se SRS uporablja tudi za obsevanje multiplih možganskih zasevkov (več kot 4), čeprav za zdaj nimamo podatkov iz prospektivnih randomiziranih študij, ali je tako zdravljenje vsaj enako učinkovito kot WBRT ter ali bolj varuje upad kognicije kot HA WBRT.

## Literatura

1. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol.* 2006; 24(8):1295–304.
2. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, et al. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *J Clin Oncol.* 2018; 36(5):483–491.
3. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(4):401–409. Erratum in: *JAMA.* 2018; 320(5):510.
4. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(8):1049-1060.
5. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al; for NRG Oncology. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020; 38(10):1019–1029.