

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 našete 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		

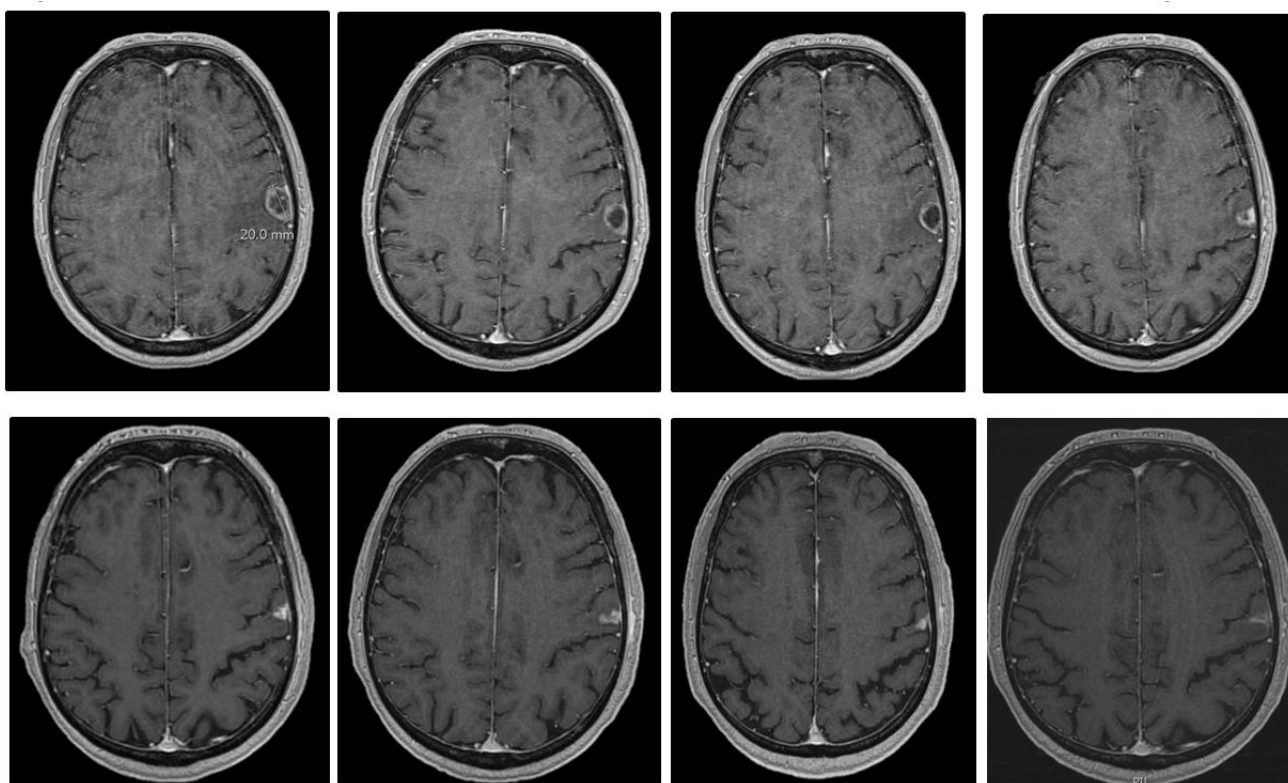
SPREMLJANJE PO STEREOTAKTIČNI RADIOKIRURGIJI

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.