

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 doznim 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 sistema 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 sistema 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 izdela 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°.

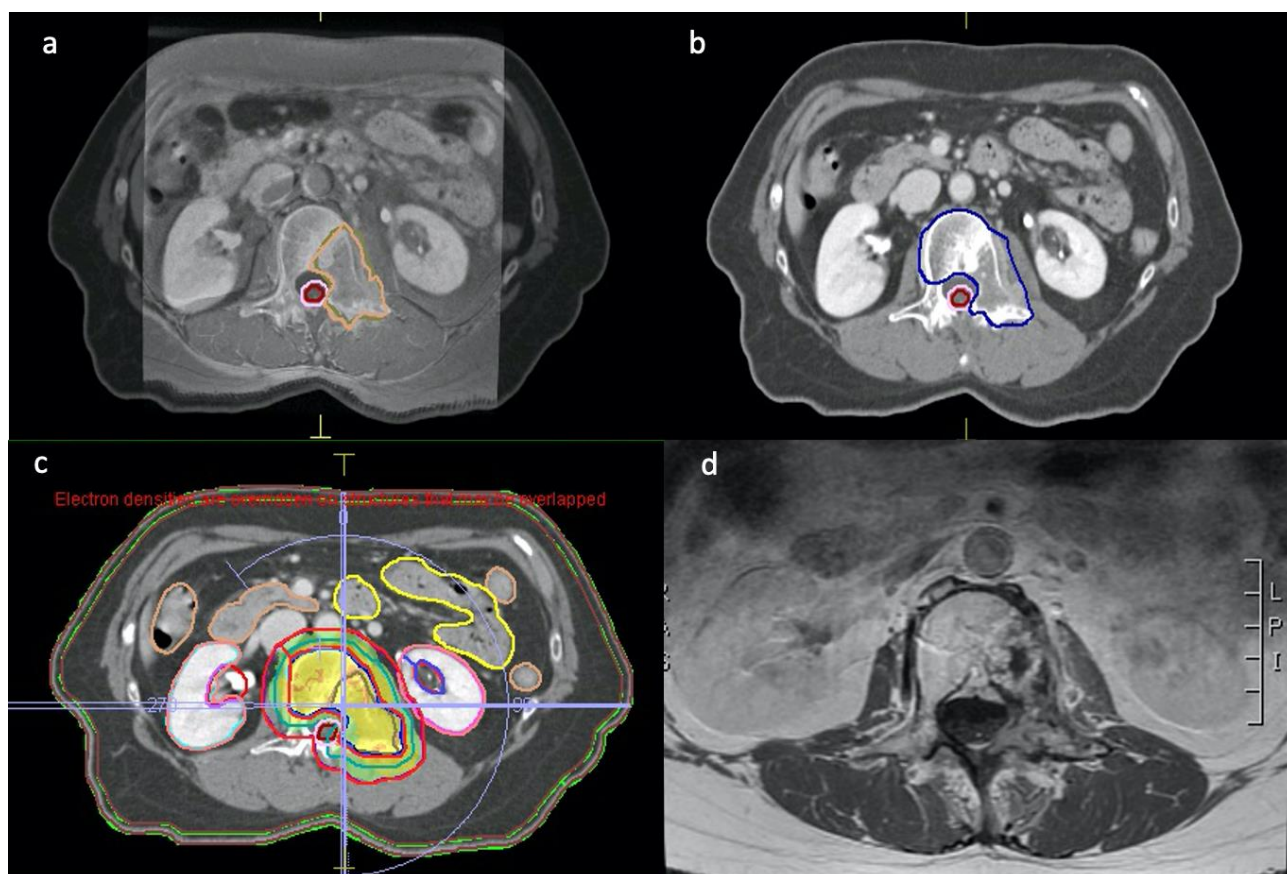
Časovni režim obsevanja je za tri frakcije vsak drugi dan, za pet frakcij pa lahko vsak dan do vsak drugi (tretji) dan s skupnim časom obsevanja do dveh tednov.

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.