

# 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 napredovalih 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 efektivna 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, Nuyttens 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, Milanesi 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, Larner 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 hepato cellular 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..