



Stereotaktična radiokirurgija v zdravljenju tumorjev centralnega živčevja

Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of CNS Tumors

asist. dr. Marija Skoblar-Vidmar, dr.med.^{1,2}

1. Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Stereotaktična radiokirurgija (SRS) je danes priporočena metoda zdravljenja malignih in benignih možganskih tumorjev kot tudi nevroloških funkcionalnih in vaskularnih motenj. Definirana je kot teleradioterapijska metoda pri kateri je natančno določen tarčni volumen, ki se obseva z biološko visoko tumorsko dozo, v eni ali največ v 5 frakcijah, s strmim padcem doze na robu tarčnega volumna in z lokalno kurativnim namenom. Hyper Arc je dokaj nova in napredna tehnika monoizocentričnega SRS obsevanja multiplih tarč v kratkem času.

Ključne besede: stereotaktična radiokirurgija, tumorji centralnega živčevja, Hyper Arc

Abstract

Stereotactic radiosurgery (SRS) is today a guideline-recommended treatment for malignant or benign tumors as well as neurological or vascular functional disorders. Generally, SRS is defined as a method of percutaneous external beam radiotherapy, in which a clearly defined target volume is treated with high precision and accuracy, with a biologically high radiation dose and rapid dose falloff outside of the tumor in one single or a few fractions with locally curative intent. HyperArc is a promising new treatment option for multiple lesions in the brain. With automation and a single isocenter, treatment time is minimized.

Key word: stereotactic radiosurgery, CNS tumors, Hyper Arc

1. Uvod, definicija in zgodovina

Stereotaktična radiokirurgija (SRS) je danes priporočena metoda zdravljenja malignih in benignih možganskih tumorjev kot tudi nevroloških funkcionalnih in vaskularnih motenj. Postala je del rutinske klinične prakse izven študijskih in raziskovalnih namenov še posebej odkar je stereotaktični okvir nadomestila slikovno vodena radioterapija. Definirana je kot teleradioterapijska metoda pri kateri je natančno določen tarčni volumen, ki se obseva z biološko visoko tumorsko dozo, v eni ali največ v 5 frakcijah, s strmim padcem doze na robu tarčnega volumna in z lokalno kurativnim namenom.

Izraz stereotaktična radiokirurgija (SRS) je prvič omenil švedski nevrokirurg Lars Leksell v zgodnjih petdesetih letih prejšnjega stoletja, ko je bila objavljena prva publikacija naslova »The Stereotactic Method and Radiosurgery of the Brain« v časopisu Acta Chirurgica Scandinavica. To je eden izmed največ citiranih člankov v radiokirurški literaturi. Lars Leksell je prvi 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 zaenkrat še ni potrjena, za kar so potrebne temeljite radiobiološke in dozimetrične analize, kot tudi analize kliničnih rezultatov in toksičnega profila.

2. SRS na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL)

Na OIL sta na voljo dva načina izvedbe SRS z linearnima pospeševalnikoma: Brainlab Novalis sistem, ki uporablja ne-koplanarne dinamične loke (uveden leta 2011), uporablja en izocenter za vsako lezijo in ga danes uporabljamo le za solitarne možganske lezije. Novejšo in tehnološko naprednejšo tehniko omogoča TrueBeam linearni pospeševalnik s HyperArc softverjem (uveden leta 2020). Hyper Arc uporablja en izocenter za sočasno obsevanje multiplih lezij, zaradi česar je čas obsevanja kratek in neodvisen od števila obsevanih lezij.

3. Indikacije

Najbolj razširjena indikacija je zdravljenje možganskih metastaz (MM). Incidenca MM dramatično narašča zadnjih dvajset let na račun 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 in malignega melanoma. Molekularni podtipi pri katerih je verjetnost za MM največja so: nedrobnocelični pljučni rak z driver mutacijami, trojno negativni rak dojke, Her 2 + rak dojke ter melanom z BRAF V600 mutacijo.

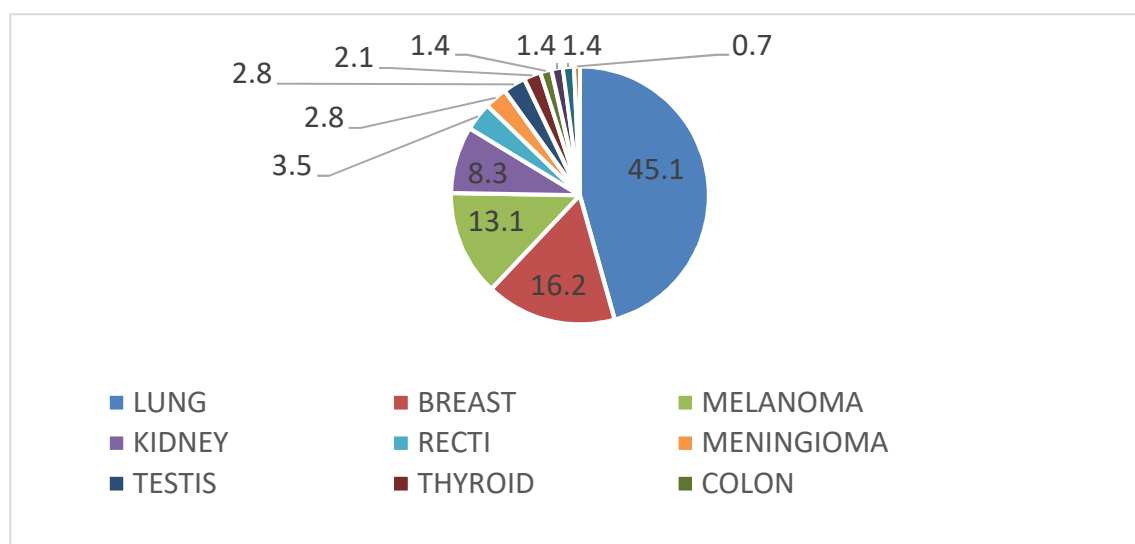
V zdravljenju MM je bila SRS prvič evalvirana v kombinaciji z WBRT (ang. Whole Brain Radiation Therapy) nasproti WBRT-ju kot samostojni obliki zdravljenja. Dve randomizirani raziskavi sta dokazali, da dodatek SRS k WBRT izboljša preživetje (mediano celokupno preživetja 6.6 mesecev proti 4.9 mesecev, $p=0.04$). Ti zgodnji raziskavi sta uveljavili vlogo SRS v zdravljenju MM, ki je do takrat pripadala WBRT. Sčasoma se je namreč ugotovila negativna vloga WBRT na nevrokognitivno funkcijo in s tem na kakovost življenja bolnikov. Kasnejše raziskave (Aoyama, Chang, Kocher) so pokazale, da dodatek WBRT k SRS izboljša intrakranialno kontrolo bolezni, vendar brez vpliva na preživetje.

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 v skupini bolnikov zdravljenih s SRS zaradi 2-4 metastaz ali v skupini zdravljenih zaradi 5-10 metastaz.

Poleg števila metastaz na odločitev o načinu zdravljenja vplivajo tudi razpored in velikost metastaz, simptomi, PS, starost, ekstrakranialni obseg primarne bolezni, histologija in molekularne lastnosti tumorja ter možnost sistemskega zdravljenja. Namreč, najnovije ASCO - SNO - ASTRO smernice dopuščajo odlog lokalnega zdravljenja pri določenih asimptomatskih skupinah bolnikov kot so denimo asimptomatski bolniki s nedrobnoceličnim rakom pljuč s prisotnimi driver mutacijami, ki so na tarčni terapiji, ali bolniki z metastazami melanoma na ipilumabu in nivolumabu, ali s prisotno BRAF V 600 mutacijo na zdravljenju z dabrafenibom in trametinibom. V to skupino spadajo tudi bolnice s HER 2 + rakom dojke in asimptomatskimi MM na tucatinibu, trastuzumabu in kapecitabinu.

Zdravljenje MM je kompleksno področje, ki zahteva multidisciplinarno odločitev glede načina in razporeda lokalnega in sistemskega zdravljenja.

Poleg MM je SRS indicirana za zdravljenje primarnih malignih (večinoma recidivnih) možganskih tumorjev, benignih možganskih tumorjev, funkcionalnih nevroloških motenj, žilnih malformacij in nevrologij.



Slika 1: Analiza obsevnj na OI v obdobju od 6/2020 do 6/2022 s Hyper Arc tehniko: največji delež predstavljajo obsevanja MM raka pljuč, nato dojke in melanoma.

4. Izvedba in spremljanje

SRS je lahko izvedena v eni frakciji ali hipofrakcionirano do največ 5 frakcij, kar je arbitrarni dogovor. Za večje lezije ali za lezije, ki so v bližini elokventnih regij, ima namreč hipofrakcionacija radiobiološko prednost. Odmerek (doza) se predpiše glede na velikost tarče od 15-24 Gy v eni frakciji, za vestibularne

švanome pa tudi manj (13 Gy). V primeru hipofrakcionirane SRS je najpogostejša frakcionacija 30 Gy v 5 fr ali 27 Gy v 3 fr.

V spremljanju bolnikov po opravljeni SRS se uporabljajo slikovne in funkcionalne metode: MR glave s perfuzijo, MR spektroskopija in FET-PET CT. Razlikovanje med tumorskim progresom in stranskim učinkom obsevanja – radiacijsko nekrozo (RN), predstavlja izziv v vsakdanjem delu. Incidenca RN po SRS je od 5-25%, višja pa je v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem. Terapija RN obsega kortikosteroide, bevacizumab, včasih pa je potrebno opraviti tudi kirurško resekcijo.

5. Zaključek

SRS je neinvazivna in učinkovita metoda zdravljenja z naraščajajočim številom indikacij in obvladljivimi stranskimi učinki. Hyper Arc je obetavna, nova metoda monoizocentričnega obsevanja multiplih lezij v kratkem času.

Literatura:

- Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, et al: Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* 2020 May;196(5):417-420.
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508.
- Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):387-95.
- Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al: Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022 Feb 10;40(5):492-516.
- Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al: Single-fraction versus multifraction (3 × 9 Gy) stereotactic radiosurgery for large (>2 cm) brain metastases: A comparative analysis of local control and risk of radiation-induced brain necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95:1142-1148, 2016.