

Obsevanje benignih bolezni

Radiotherapy for benign disease

Ratoša Ivica^{1,2}, Grošelj Blaž^{1,2}, Jančar Boris¹,
Smrdel Uroš^{1,2}, But Hadžić Jasna^{1,2}, Zobec Logar
Helena Barbara^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška cesta 2, Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

E-mail: hlogar@onko-i.si

Poslano / Received: 9.4.2024

Sprejeto / Accepted: 29.4.2024

doi:10.25670/oi2024-003on

IZVLEČEK

Cilja zdravljenja z obsevanjem benignih bolezni sta povrnitev funkcije in izboljšanje kakovosti življenja. Obsevanje benignih bolezni se običajno izvaja z nizko dnevno in celokupno obsevalno dozo. V primerjavi z dozo, ki se jo uporablja za zdravljenje malignih obolenj, je doza tukaj navadno precej nižja. S sodobnimi obsevalnimi tehnikami, ki se uporabljajo v radioterapiji v zadnjem desetletju, je tveganje za poškodbe zdravega tkiva majhno. Z natančnim načrtovanjem obsevanja se žarki usmerijo na prizadeto območje, kar omogoča ohranitev zdravih tkiv. Obsevanje je tako varno in učinkovito, a je treba kljub temu vedno oceniti, kdaj je dobrobit obsevanja večja od morebitnih neželenih učinkov.

Ključne besede: obsevanje, benigne bolezni, bolečina, osteoartritoza

ABSTRACT

Radiation therapy for benign disease aims to restore function and can improve quality of life. Irradiation for benign conditions is usually performed with a low daily and total radiation dose and a lower number of treatment fractions (compared to the dose used for malignant diseases). With modern radiation therapy, the risk of damaging healthy tissue is minimal. The radiation is directed precisely to the affected area so that healthy tissue is spared. Radiation therapy for benign diseases is safe and effective. However, it is crucial to recognize the disadvantages of radiation therapy. It is also always essential to evaluate if the benefits of radiation outweigh the potential negative effects.

Keywords: radiotherapy, benign disease, pain, osteoarthritis

UVOD

Obsevanje je poleg kirurškega in sistemskega zdravljenja eden izmed treh temeljnih načinov zdravljenja v onkologiji. Ocenjuje se, da okrog 50 % vseh bolnikov z rakom med obravnavo svoje bolezni potrebuje obsevanje [1, 2]. Manj je znana uporaba obsevanja za bolnike z benignimi boleznimi. Z odkritjem rentgenskih žarkov (leta 1895) se je še isto leto začelo tudi zdravljenje z obsevanjem. Uporabljalo se je za zdravljenje raka in benignih bolezni, kar je bila več desetletij standardna klinična praksa. Obsevali so celo veliko več benignih bolezni kot malignih; na Nizozemskem so na primer leta 1948 obsevali skoraj štirikrat več bolnikov z benignimi boleznimi kot bolnikov z rakom [3]. Z obsevanjem so zdravili bolnike s tuberkulozo, luskavico, sklerodermo, abscesi, vnetnimi in degenerativnimi boleznimi [4]. Tudi protibolečinski učinki obsevanja so bili sprva opisani pri obsevanju benignih bolezni, kot so revmatološka obolenja in artritis [4]. Med letoma 1930 in 1950 so ankilozantni spondilitis z obsevanjem zdravili rutinsko [5]. V primeru obsevanja ankilo-

zantnega spondilitisa je bila obsevalna doza na celotno hrbtenico (vključno s križnico) ocenjena na 20 Gy, kolikor so bolniki prejeli v dveh tednih. Bolniki so bili obsevani s kilovoltnimi obsevalnimi žarki [6]. Obremenitev celotnega telesa z obsevanjem je bila z današnjega vidika precejšnja – ocenjeno je, da je celotno telo prejelo povprečno dozo kar 2,64 Gy [7].

V šestdesetih letih prejšnjega stoletja so zdravljenje benignih bolezni z obsevanjem postopoma opustili, ko so objavili prve raziskave, da lahko obsevanje poveča tveganje za razvoj aplastične anemije in sekundarnih rakov, predvsem levkemije, raka želodca, raka trebušne slinavke in raka pljuč [7, 8]. Obsevanje benignih bolezni je kljub temu ostalo v klinični praksi, saj je bilo zdravljenje učinkovito ter stroškovno sprejemljivo, obsevano območje pa majhno. V večini primerov je bila tudi izsevana doza nizka. Prvi posvet Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (*angl. The European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO*) ter Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (*angl. The European Organisation for Research*

and Treatment of cancer, EORTC) o obsevanju benignih boleznih v Bruslju leta 1999 je bil sklican z namenom, da se izkušnje, ki so jih v desetletjih zdravljenja z obsevanjem pridobili posamezni onkologi radioterapevti in centri, kritično analizirajo in se doseže soglasje o indikacijah za obsevanje [9]. Obsevanje je tako ostalo možna redna terapija za zdravljenje pri naslednjih stanjih: keloidi, endokrini orbitopatija, heterotopna osifikacija, agresivne fibromatoze, pterigij, arteriovenske malformacije, histiocitoza X, artroze, angiofibrom nazofarinksa in tendinitis [9]. Nemška »Delovna skupina za radioterapijo benignih boleznih« je leta 2002 objavila prve smernice za obsevanje benignih boleznih (angl. German Working Group on Radiotherapy of Benign Diseases) [10], ki jih redno posodablja; zadnja publikacija v angleščini je bila objavljena leta 2018 [11–16]. V Nemčiji se letno zaradi benignih boleznih obseva 10–30 % vseh obsevanih bolnikov v državi [12]. Za primerjavo: v Turčiji se zaradi benignih boleznih obseva do 5 % bolnikov [17], v Sloveniji pa manj kot 0,5 % (vir: Onkološki inštitut Ljubljana, neobjavljeni podatki).

Namen tega članka je predstaviti možnosti zdravljenja benignih boleznih z obsevanjem v Sloveniji ter indikacije in učinkovitost tovrstnega obsevanja.

METODE

Literaturo smo iskali v bibliografskih zbirkah PubMed/MEDLINE in Google Scholar z uporabo kombinacij iskalnih izrazov: »obsevanje«, »protibolečinsko obsevanje«, »bolečina«, »benigne bolezni«, »hiperproliferativne bolezni«, »benigne bolezni perifernega in centralnega živčnega sistema« ter v angleščini »radiotherapy«, »pain«, »benign diseases«, »hyperproliferative disorders«. Upoštevali smo literaturo v angleškem in slovenskem jeziku. V postopku ocenjevanja posameznih člankov smo izključili tiste, ki so bili podvojeni ali pa so se izkazali kot nepomembni za izbrano temo. Vire smo dodatno dopolnili s

pregledom v gradivih navedene literature. Podatke o številu obsevanj na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo pridobili iz medicinske dokumentacije (informacijskega sistema Onkološkega inštituta Ljubljana). Za izdelavo slike smo uporabili spletno aplikacijo Canva (Canva US, Inc).

REZULTATI

Benigne bolezni, ki jih lahko zdravimo z obsevanjem, so razdeljene v štiri skupine: vnetno-degenerativne, hiperproliferativne, funkcionalne in fokalne bolezni [9, 18]. Glavne indikacije za obsevanje so predstavljene v tabeli 1.

Vnetne in degenerativne bolezni

Med vnetne in degenerativne bolezni, ki jih lahko zdravimo tudi z obsevanjem, sodijo predvsem boleče artroze sklepov in obsevalnih tkiv (na primer periartritis humeroscapularis, lateralni epikondilitis – teniški komolec, golfski komolec), vnetje trohanterne burze, plantarni fasciitis, trn na spodnji strani petnice (*lat. spina calcanei inferior*), trn na zadnji strani petnice (*lat. spina calcanei superior*) in Mb. Haglund (Haglundova deformacija ali retrokalkanealna eksostoza).

Osteoartritoza (poimenovana tudi osteoartritis) je etiološko različna degenerativna bolezen sinovialnih sklepov ter je najpogostejša sklepna in revmatska bolezen z ocenjeno prevlenco 10–17 % [21]. Ocenjuje se, da ima osteoartritozo na svetovni ravni 9,6 % moških in 18 % žensk, starejših od 60 let [22]. To pomeni bolečino, okorelost in funkcionalno nemoč pri številnih vsakodnevni dejavnostih [23]. Glavna značilnost boleznih je prezgodnje propadanje sklepne hrustanca, skleroza subhondralne kosti s tvorbo subhondralnih cist in osteofitov [24]. Vloga obsevanja pri osteoartritu je bila raziskana v retrospektivnih in prospektivnih raziskavah. Za boleče sklepe in obsevalne

Tabela 1: Glavne indikacije za obsevanje v klinični praksi. Povzeto po referencah [18, 19].

Skupna				
Celokupna doza obsevanja	2–8 Gy	3–30 Gy	6–40 Gy	12–60 Gy
Anatomska lokalizacija	Degenerativne bolezni	Hiperproliferativne bolezni	Funkcionalne bolezni	Fokalne bolezni
Oklo		Pterigij	Mb. Graves	Hemangiom žilnice
Glava in vrat			Sialoreja	Paragangliom*
Koža		Keloid	Limfatična fistula	
Centralni živčni sistem			Trigeminalna nevralgija Refraktarna epilepsija	AVM Švanom Meningeom** Akustični nevrom Adenom hipofize
Kosti in sklepi, mehka tkiva	Artritis Periartritis Plantarni fasciitis Tendinitis ahilove tetive	Mb. Dupuytren Mb. Ledderhose Mb. Peyronie Mb. Gorham-Stout Dezmoidni tumorji	Heterotopna osifikacija	Hemangiom
Srce in periferni žilni sistem			Stenoza žilnega stenta	Refraktarna ventrikularna tahikardija AVM

Opombe: *Maligni paragangliomi so redki [20]. **Benigni meningeomi. Okrajšave: AVM: arteriovenska malformacija. Gy: gray. Mb: morbus.

degenerativne bolezni stopnja dokazov večinoma ni visoka [14]. Stopnje kliničnega odgovora (delni in kompletni odgovor na bolečino skupaj) tri mesece po obsevanju znašajo med 24 in 100 % (slika 1) [14, 23, 25, 26]. Dve manjši randomizirani raziskavi, ki sta vključevali manj kot 60 bolnikov, nista pokazali koristi obsevanja v zmanjševanju bremena simptomov osteoartraze kolen in osteoartraze malih sklepov rok [27]. Raziskave, ki so proučevale vpliv obsevanja na izid zdravljenja vnetnih in degenerativnih bolezni, so predstavljene v tabeli 2.

Tipičen predpis doze za vse boleče sklepne degenerativne bolezni je od 0,5 Gy do 1 Gy (skupna doza 6 Gy), ki je izsevana dva- do trikrat tedensko. Obsevanje se za doseg končnega učinka pogosto ponovi po 6 do 12 tednih. Dnevna in celokupna izsevana doza sta nizki. Ta predpis doze izhaja iz predkliničnih raziskav, kjer so ugotovili, da se maksimalni protivnetni učinek izrazi ob dnevni dozi 0,3–0,7 Gy, traja do 48 ur, nato pa izgine po 72 urah [30–32]. Klinični tarčni volumen pri obsevanju entezopatij so narastišča mišic in priležna

kostnina, pri obsevanju artroz pa sklepni hrustanec, priležna kostnina, sinovijska ovojnica v celoti, priležne mišice oziroma narastišča mišic ter obsklepno vezivno tkivo [14, 33].

Benigne hiperproliferativne bolezni

Benigne hiperproliferativne bolezni so heterogena skupina bolezni, med katere sodijo pterigij, keloidi, dezmoidni tumorji, Mb. Dupuytren, Mb. Ledderhose, Mb. Peyronie, Mb. Gorham-Stout, pigmentirani vilonodularni sinovitis, simptomatski vertebralni hemangiom in psoriaza. Učinek obsevanja je protivneten, protiproliferativen in imunomodulatorenen, kar so potrdile številne raziskave, še posebej, kadar s konvencionalnimi metodami ni bilo možno doseči kontrole simptomov. Raziskave, ki so proučevale vpliv obsevanja na izid zdravljenja hiperproliferativnih bolezni, so predstavljene v tabeli 3.

Tabela 2: Raziskave, ki so proučevale vpliv obsevanja na izid zdravljenja obsevanja vnetnih in degenerativnih bolezni.

Indikacija za obsevanje	Dnevna doza [Gy]	Celokupna doza [Gy]	Raziskava	Učinek zdravljenja
Artrza kolena (bolečina)	05–1,0	3,0–6,0	Micke 2018 [25]	<ul style="list-style-type: none"> Povprečni VAS pred RT: 6 (razpon, 5–8) proti takoj po zaključku RT 4,5 (razpon, 3–6) ($p < 0,001$) Dober odgovor po zaključku RT: 30,9 % Dober odgovor ≥ 3 mesece po RT: 29,2 %
Artrza kolka (bolečina)	05–1,0	3,0–6,0	Ott 2015 [14] Mahler [27]	<ul style="list-style-type: none"> Klinično pomemben ali kompletni odgovor na bolečino v 58–91 % Mahler et al.: brez razlik v klinično pomembnem odgovoru na bolečino; 44 % (obsevanje) proti 43 % (»lažno« obsevanje)
Artrza malih sklepov rok (bolečina)	05–1,0	3,0–6,0	Rogers 2020 [28] Minten [27]	<ul style="list-style-type: none"> Kompletni odgovor na bolečino (VAS 0): 27 % Minten et al.: brez razlik v klinično pomembnem odgovoru na bolečino; 29 % (obsevanje) proti 36 % (»lažno« obsevanje)
Ramenski sklep (utesnitveni sindrom rame, bolečina)	05–1,0	3,0–6,0	Micke 2018 [25]	<ul style="list-style-type: none"> Povprečni VAS pred RT: 7 (5–8) proti takoj po zaključku RT 5 (3–6) ($p < 0,001$) Dober odgovor po zaključku RT: 32,7 % Dober odgovor ≥ 3 mesece po RT: 60 %
Teniški komolec (lateralni epikondilitis)	05–1,0	3,0–6,0	Hautman 2019 [29] Rogers 2020 [28]	<ul style="list-style-type: none"> 2 leti po RT: kompletni odgovor na bolečino pri 64 % Kompletni odgovor na bolečino (VAS 0) pri 55/204 (27 %) bolnikih
Trohanterni burzitis	05–1,0	3,0–6,0	Micke 2018 [25]	<ul style="list-style-type: none"> Povprečni VAS pred RT: 7 (6–8) proti takoj po zaključku RT: 5 (3,7–7,1) ($p < 0,001$) Dober odgovor po zaključku RT: 27,1 % Dober odgovor ≥ 3 mesece po RT: 46,3 %
Plantarni fasciitis (vnetje tetive stopalnega loka), iz katerega se pogosto razvije trn na spodnji strani petnice (lat. spina calcanei inferior)	05–1,0	3,0–6,0	Rogers 2020 [28] Micke 2018 [25]	<ul style="list-style-type: none"> Kompletni odgovor na bolečino (VAS 0) pri 55/204 (27 %) bolnikih Povprečni VAS pred RT: 6 (5–7,1) proti takoj po zaključku RT: 4 (2–5) ($p < 0,001$) Dober odgovor po zaključku RT: 39,1 % Dober odgovor ≥ 3 mesece po RT: 88,9 %
Boleča ahilova tetiva (tendinitis ahilove tetive), na območju narastišča ahilove tetive lahko nastane dorzalni petni trn (lat. spina calcanei superior)	05–1,0	3,0–6,0	Micke 2018 [25]	<ul style="list-style-type: none"> Povprečni VAS pred RT: 7 (5,4–8) proti takoj po zaključku RT: 4 (2,5–6) ($p < 0,001$) Dober odgovor po zaključku RT: 46,0 % Dober odgovor ≥ 3 mesece po RT: 80,7 %

Slika 1: Povzetek učinkovitosti zdravljenja (odgovora na bolečino) osteoartroze, periartritisov in drugih vnetno-degenerativnih ter hiperproliferativnih bolezni z obsevanjem. Odgovor na bolečino sestavljata delni in kompletni odgovor skupaj. Če ni drugače navedeno, gre za ocenjeno učinkovitost ≈ 3 mesece po obsevanju. Povzeto po referencah [14, 23, 25, 26].

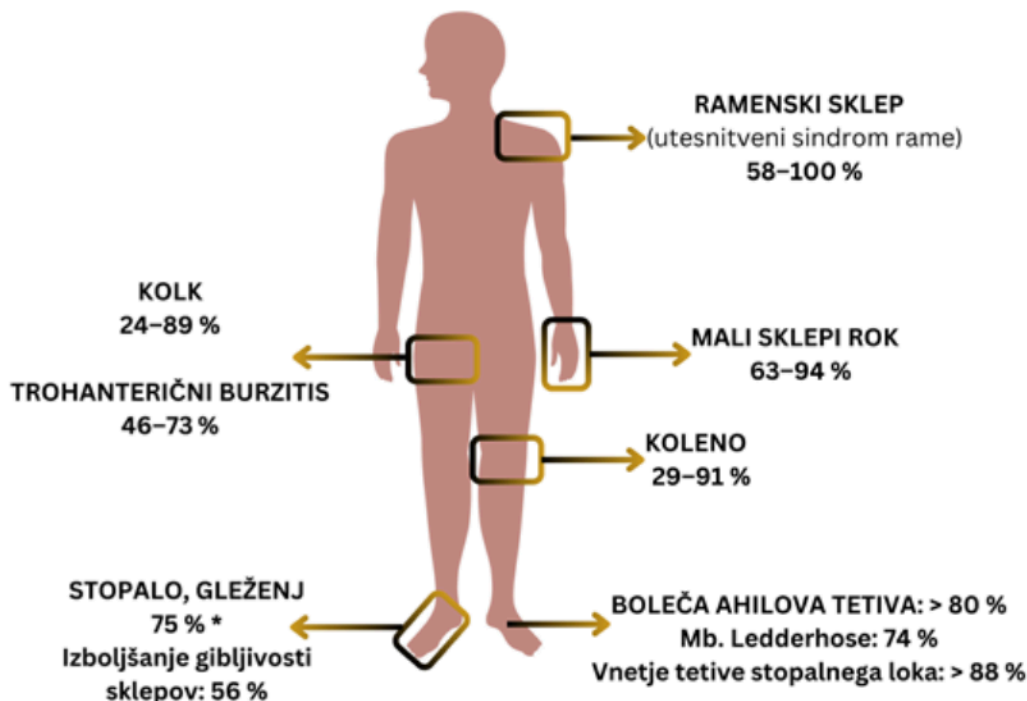


Tabela 3: Raziskave, ki so proučevale vpliv obsevanja na izid zdravljenja hiperproliferativnih benignih bolezni.

Indikacija za obsevanje	Dnevna doza [Gy]	Celokupna doza [Gy]	Raziskava	Učinek zdravljenja
Desmoidni tumorji	1,8–2,0	50,0–65,0	Keus 2013 [34]	• 3-letna lokalna kontrola: 81,5 %
Hemanglom (simptomatski)	1,8–2,0	34,0–36,0	Sharma 2023 [35]	• Izboljšanje simptomov bolečine: 78–100 %
Vilonodularni sinovitis (pigmentni)	1,8–2,0	36,0–40,0	Heyd 2010 [36]	• Lokalna kontrola: 95,1 %
Mb. Gorham-Stout	1,8–2,0	30,0–45,0	Heyd 2011 [37]	• 3,5-letna lokalna kontrola: 77–80 %
Keloidi	3,0–6,0	12,0–18,0	Nardone 2022 [38]	• Odgovor na zdravljenje (manjša možnost ponovitve brazgotine): 50–98 %
Mb. Ledderhose (fibromatoza plantarne fascije)	3,0	15,0 (ponovno čez 10–12 tednov)	de Haan A 2023 [39]	• Po 6 mesecih ni bilo razlik. • 12 mesecev po RT: nižji povprečni VAS v roki z RT (2,5) proti roki z lažno RT (3,6; $p = 0,008$) • 12 mesecev: odgovor na bolečino 74 % (RT) proti 56 % (lažna RT) ($p = 0,002$) • Boljša z zdravjem povezana kakovost življenja v roki z RT
Mb. Dupuytren* (Dupuytrenova kontraktura)	3,0	15,0–21,0 (ponovno čez 12 tednov)	Nardone 2022 [38]	• Regres: 6–20 % • Stabilna bolezen: 12–84 %
Mb. Peyronie (Peyronijeva bolezen)	2,0–3,0	10,0–20,0	Seegenschmiedt 2015 [11]	• Odgovor na bolečino v 50–90 % • Manj ukrivljenosti penisa v 30–70 %

Opomba: * Glede na DEGRO priporočila je indikacija za obsevanje le v stadiju N ali N/I (kontraktura do 10°, Tubiana klasifikacija). Okrajšave: RT: radioterapija. Gy: gray. Mb: morbus. VAS: vizualno-analoga lestvica.

Funkcionalne bolezni

Med funkcionalnimi obolenji so najpogostejši heterotopna osifikacija, endokrini orbitopatija, limfatične fistule, ginekomastija, nevralgija trigeminusa in refraktarna epilepsija [13].

Heterotopna osifikacija je tvorba kostnine v tkivih, v katerih normalno ne pride do osifikacije. Pojavlja se predvsem v vezivnem tkivu in prečno progastih mišicah. Pogost zaplet so lokalne poškodbe tkiva (mehanske, kirurške, termične) in/ali poškodbe centralnega živčevja. Najpogosteje se pojavlja v predelu kolka, komolca, rame in kolena. V večini primerov je asimptomatska, lahko pa povzroča bolečino in vodi v omejeno gibljivost v sklepu [40]. Učinkovitost obsevanja v preprečevanju nastanka heterotopne osifikacije sicer še ni popolnoma jasna, vendar je bila incidenca heterotopne osifikacije kolka po profilaktičnem obsevanju zelo različna, s stopnjami med 6 % in 28 % [41]. Predvideva se, da obsevanje zmanjša nastanek ektopične tvorbe kostnine z delovanjem na osteoprogenitorne celice. Celične spremembe se običajno začnejo odvijati 16 ur po operaciji in dosežejo vrhunec v 32 do 48 urah postoperativno. Najpogosteje predpisana doza je 1 x 7–8 Gy, v oknu 4 ure pred ali 72–96 ur po operaciji [16, 42]. Podatki iz raziskav nakazujejo, da so nižje predpisane doze, od 4 Gy do 5,5 Gy, manj učinkovite [41]. Raziskave niso pokazale razlike v učinkovitosti med predoperativnim ali postoperativnim obsevanjem [41].

Sistematični pregled in metaanaliza devetih raziskav iz leta 2009 sta pokazala, da sta obsevanje in uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) enako učinkovita pri preprečevanju heterotopne osifikacije, vendar je obsevanje najverjetneje boljše pri preprečevanju hujšega poteka bolezni [43]. Obsevanje se zato priporoča predvsem za preprečevanje heterotopne osifikacije pri ljudeh, ki ne morejo jemati NSAID ali pri katerih obstaja zelo veliko tveganje za hudo obliko heterotopne osifikacije [42].

Raziskave, ki so proučevale vpliv obsevanja na izid zdravljenja heterotopne osifikacije in drugih funkcionalnih bolezni, so predstavljene v tabeli 4.

Fokalne benigne bolezni

Ventrikularna tahikardija

Bolezni srca in ožilja so eden glavnih vzrokov smrti v Evropi. Pri bolnikih s strukturno boleznijo srca imata ventrikularna tahikardija (VT) in ventrikularna fibrilacija odločilno vlogo pri nenadni srčni smrti, zato se za zmanjšanje tveganja uporabljajo antiaritmčna zdravila in implantabilni kardioverter-defibrilatorji (ICD). Pri bolnikih z refraktarno VT se pogosto izvaja minimalno invazivna kateterska ablacija, ki pa je težko izvedljiva pri polimorbidnih bolnikih. Omejitve za uspešno invazivno ablacijo predstavljajo tudi globoka intramuralna območja, subepikardialne lokacije in bližina kritičnih struktur (npr. koronarne arterije), zato se pri ~ 20–50 % bolnikov po katetrski ablaciji VT ponovi. Za bolnike z refraktarno VT brez drugih interventnih možnosti je sedaj na voljo nova oblika zdravljenja z ablativnim stereotaktičnim obsevanjem srca (STAR; STereo-taktična radioAblacija aritmij) [47]. Stereotaktično obsevanje (*angl. stereotactic body radiotherapy, SBRT*) je visoko natančna, neinvazivna in slikovno vodena oblika hipofrakcioniranega obsevanja, s katero tumorsko tkivo prejme od 1 do 5 visokodoznih obsevalnih odmerkov. S SBRT je biološka učinkovita doza (BED) približno trikrat višji v primerjavi s konvencionalnim obsevanjem. Predklinične raziskave o uporabi STAR za VF segajo v leto 2010, prve obetavne klinične izkušnje pa je objavila skupina iz Washingtonske univerze v St. Louisu leta 2017 in 2019. Pokazali so pomembno zmanjšanje epizod VT že takoj po STAR in zmanjšanje za 94 % po šestih tednih. Ob tem niso beležili pomembne akutne toksičnosti, poškodb ICD ali poslabšanja srčnega popuščenja. Poročali so o enem radiacijskem pnevmonitisu po treh mesecih in eni drenaži perikardialnega izliva [48]. Varnost in učinkovitost STAR je potrdila metaanaliza leta 2023, ki je pokazala zmanjšanje bremena VT za 92 %, proženj ICD za 86 % in uporabe antiaritmika (manj kot 2 antiaritmika) pri 85 % bolnikov 6 mesecev po obsevanju [49].

Tabela 4: Raziskave, ki so proučevale vpliv obsevanja na izid zdravljenja funkcionalnih benignih bolezni.

Indikacija za obsevanje	Dnevna doza [Gy]	Celokupna doza [Gy]	Raziskava	Učinek zdravljenja
Heterotopna osifikacija (predoperativno)	7–8	7–8	Galiotta 2022 [41]	• Nižja incidenca heterotopne osifikacije po profilaktičnem obsevanju (6–28 %)
Heterotopna osifikacija (postoperativno)	5 x 3,5 ali 1 x 7–8	17,5 ali 7–8	Galiotta 2022 [41]	• Nižja incidenca heterotopne osifikacije po profilaktičnem obsevanju (6–28 %)
Mb. Graves (ščitlična orbitopatija)	2,0	16,0–20,0	Nardone [38]	• Simptomatsko izboljšanje in stabilizacija bolezni: 67–70,5 % • Radiološki odgovor pri večini bolnikov
Nevralgija trigeminusa	90–140*	90–140*	De La Peña 2022 [44] Tuleasca 2018 [45]	• Izboljšanje simptomov bolečine: odličen odgovor 63,1 %, dober odgovor 16,1 % • Ponovitev bolečine: 23–29 % • Po desetih letih 30–45,3 % bolnikov brez protibolečinskih zdravil
Refraktarna epilepsija	12–24	12–24	Quigg 2008 [46] Nardone [38]	• Število epileptičnih napadov nižje pri 50–67 % bolnikov

*Nevralgija trigeminusa: predpis doze na točko, srednja vrednost predpisa doze 85 Gy. Okrajšave: RT: radioterapija. Gy: gray.

Visoko natančen postopek obsevalnega zdravljenja zajema pripravo na CT-simulatorju z uporabo kontrastnega sredstva. Za določanje tarče na CT-slikah uporabimo informacije elektrofiziološke mape, slikovnih metod (CT, MRI, PET CT), segmentnega modela srca in 10-faznega 4D-CT. S strogim upoštevanjem omejitev na kritične organe pripravimo obsevalni načrt s predpisano dozo 1 x 25 Gy. Slikovno vodeno enkratno obsevanje izvedemo na linearnem pospeševalniku, celoten postopek traja 15 minut [48].

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo od septembra 2020 do oktobra 2023 obsevali 5 bolnikov z refraktarno VT ob ishemični in neishemični kardiomiopatiji. Vsi bolniki so bili moški, v srednji starosti 79,5 leta (razpon 67–90 let). Vsi so bili v slabem splošnem stanju zmogljivosti – po WHO lestvici 3 ali 4. Dva sta bila zaradi VT več mesecev hospitalizirana. Obsevanje prvih dveh bolnikov smo izvedli s pomočjo skupine iz Centra za neinvazivno radioterapijo srca Washingtonske univerze v St. Louisu, kjer so preverili vrisane volumne in načrt pred obsevanjem za 1. in po obsevanju za 2. bolnika. Pri vseh bolnikih je prišlo do odgovora na obsevanje, z zmanjšanjem proženja VT pri dveh in dolgotrajnega popolnega odgovora pri treh bolnikih. Trije bolniki so umrli: 9 mesecev, 11 mesecev in 27 mesecev po STAR. Pomembne akutne in pozne toksičnosti nismo zabeležili.

Benigne bolezni v centralnem žičnem sistemu

Obsevanje je eden najpogostejših načinov zdravljenja v centralnem živčevju (CŽS). Poleg malignih tumorjev se uporablja tudi za zdravljenje benignih stanj, ki so lahko funkcionalna (na primer trigeminalna nevralgija, refraktarna epilepsija), kongenitalna (žilne malformacije) ali pa tudi benigni tumorji. Pri uporabi obsevanja za zdravljenje benignih stanj je najpomembnejša ocena tveganj. Med vsemi benignimi boleznimi v CŽS se obsevanje najpogosteje uporablja za zdravljenje benignih tumorjev. Uporablja se tako fotonski obsevalni snop kakor tudi obsevanje z delci. Obsevanje je lahko frakcionirano kot standardna obsevanja, lahko kot radiokirurgija v eni frakciji.

Švanomi

Švanomi so tumorji, ki zrastejo iz ovojnic živcev. V centralnem živčevju je najpogostejši v predelu VIII. živca (akustični nevrinom, tumor cerebello-pontinega kota), se pa pojavljajo tudi na drugih možganskih živcih. Potek je običajno indolenten, tumorji so pogosto naključna najdba, večina se jih po odkritju ne spreminja, pogostejši so pri starejših [50]. Za asimptomatske švanome je priporočeno le opazovanje, alternativa je lahko tudi zdravljenje z radioterapijo. Za manjše švanome, kjer je cilj predvsem ohranitev funkcij možganskih živcev, ima med zdravljenji prednost radioterapija pred kirurgijo, za večje švanome pa pride v poštev tudi kombinacija kirurgije in radioterapije [51]. Glede na velikost se uporabljajo frakcionacije od 13 Gy v eni frakciji do 54 Gy v 30 frakcijah. Frakcionirana radioterapija se uporablja pri večjih tumorjih. Ne glede na tehniko in frakcionacijo so rezultati podobni z lokalno kontrolo od 90 do 95 %. Podobni so tudi neželeni učinki. Pri večjih tumorjih se lahko pojavi obstruktivni hidrocefalus, ki lahko vodi v vstavitve ventrikulo-peritonealne drenaže. Praktično vedno se sluh (kolikor ga je še ostalo) na obsevani strani nekoliko poslabša [52, 53].

Adenomi hipofize

Adenomi hipofize so heterogena skupina tumorjev, ki vzniknejo iz adenohipofize. Incidenca adenomov hipofize znaša 3,9–7,4 primera na 100.000 prebivalcev, medtem ko prevalenca klinično

pomembnih adenomov hipofize znaša 100 primerov na 100.000 prebivalcev [54]. Adenomi lahko povzročajo težave zaradi lege oziroma velikosti, lahko pa so tudi hormonsko aktivni. Osnovno zdravljenje je kirurška resekcija ter pri hormonsko aktivnih tudi medikamentozna terapija. Zdravljenje z radioterapijo je redkejšo, občasno pa je potrebna kombinacija vseh zdravljenj. Klasično se adenomi zdravijo s frakcioniranim obsevanjem, v skupni dozi 45 Gy v 25 frakcijah, v zadnjem času se uporablja tudi radiokirurgija. Prednost radiokirurgije pri hormonsko aktivnih adenomih je hitrejša normalizacija hormonov, ima pa potencialno možnih več akutnih sopojavov. Indikacije za zdravljenje z radioterapijo so nesekretorni adenomi, ki rastejo po kirurški odstranitvi kljub terapiji povišane vrednosti hormonov, in pa poskus radioterapije z namenom ukinitve hormonske terapije. Med možnimi zapleti so poškodba optičnega aparata, kognitivne težave, hormonska insuficienca, cerebrovaskularni zapleti in nastanek sekundarnih tumorjev [55–57].

Kraniofaringeom

Kraniofaringeom je nevroepitelijski tumor, ki vznikne iz ostankov primitivnega kraniofaringealnega voda ali Rathkejevega žepa. Tumorji so histološko sicer benigni, vendar pa zaradi lege povzročajo invalidnost in tudi smrt. Zlati standard zdravljenja je totalna kirurška odstranitev, ki pa je mutilantna in lahko poškoduje optični aparat, hipotalamično-hipofizno os in lahko povzroči tudi diabetes insipidus. Manj radikalna operacija z dodatno radioterapijo dosega podobno lokalno kontrolo, zmanjša pa stranske sopojave. Okvara vida, ki se po radikalni operaciji pojavi pri skoraj polovici bolnikov, se z uporabo sodobnih tehnik (frakcionirane tridimenzionalne konformne radioterapije) zmanjša na okoli 2,5 % [58]. Endokrina okvara je še vedno problem pri mlajših bolnikih, ki so bili zdravljeni z nekonformnimi tehnikami obsevanja in velikimi celokupnimi dozami (> 61 Gy) [59]. Z novejšimi tehnikami obsevanja se zmanjšajo tudi kognitivne poškodbe [58].

Meningeom

Meningeom je najpogostejši primarni intrakranialni tumor. Zdravljenje že vrsto let ostaja enako. Pri majhnih asimptomatskih meningeomih se priporoča sledenje, za večino ostalih pa kirurška resekcija. Mesto radioterapije v zdravljenju meningeomov je kot primarno zdravljenje simptomatskih meningeomov baze lobanje, ki so neresektabilni, kot dodatno zdravljenje pri meningeomih WHO gradusa II, ki niso bili popolno odstranjeni, po kakršni koli odstranitvi meningeoma WHO gradusa III in po progresu po primarnem kirurškem zdravljenju. Bolnike z meningeomi lahko obsevamo z uporabo radiokirurgije in hipofrakcionirane radiokirurgije (pri manjših meningeomih), najpogosteje pa s frakcionirano radioterapijo 54 Gy v 30 frakcijah oziroma 60 Gy v 30 frakcijah pri WHO gradusu III. Neželeni učinki zdravljenja meningeomov so v prvi vrsti odvisni od lokacije tumorja [60].

Arteriovenske malformacije

Arteriovenske malformacije (AVM) so žilne povezave med arterijami in venami, vendar se za razliko od normalnega žilnega poteka stikajo brez vmesnih kapilar. Gre za aberantno medžilno povezavo – fistulo [61]. Najpogosteje AVM nastanejo v zgodnjem embrionalnem razvoju, nekatere raziskave pa kažejo tudi na mehanizme nastanka po rojstvu – najpogosteje poškodbe in hormonske spremembe (puberteta). Nastanek je povezan tudi z vrsto sindromov [61–63]. Debelina žilnih sten AVM je nepravilna, elastična lamina je lahko razcepljena, endotelijska plast je lahko v poteku tudi odsotna. Zaradi previsokih tlakov in visokega

pretoka neposredno v vensko strukturo lahko pride do razpoka žilne stene, kar povzroči krvavitve, pogosto s smrtnim izidom [62]. Intrakranialne AVM so najpogostejše [62]. Diagnostičarajo se navadno med pregledom zaradi akutne intracerebralne krvavitve oziroma ko rast povzroča nevrološko simptomatiko – kronični glavoboli, epileptični napadi [62, 64]. Letno tveganje za razpoke AVM v možganih znaša okrog 2 % [64]. Ekstrakranialne – periferne AVM – so zelo redke, zanesljivih epidemioloških podatkov ni. Shen in sod. predlagajo klasifikacijo perifernih AVM, ki se deli na: mehko tkivne AVM (koža in ostala mehka tkiva), AVM kosti (navadno v kosteh čeljusti) in visceralne AVM (ledvica, pljuča, gastrointestinalni trakt, pelvis) [61].

Zdravljenje AVM

Zdravljenje centralnih AVM je za zdravnike velik izziv. Možnosti, ki so na voljo, vključujejo operacijo, embolizacijo, običajno kot del kombiniranega zdravljenja, stereotaktično radioterapijo in opazovanje [62, 64]. Namen primarnega zdravljenja je izključitev AVM oziroma prekinitev venske hipertenzije [62, 64, 65]. Zdravljenje perifernih AVM se navadno začne z embolizacijo (z etanolom, mikrosferami ali žičkami). Kljub zdravljenju zelo pogosto pride do rekanalizacije, razširitve žilja oziroma celo rasti AVM [61]. Kirurško zdravljenje je pomožna metoda, ki se uporabi, ko je AVM površinska oziroma lahko dostopna. Lahko pa se AVM operativno odstrani po embolizaciji žilja, če pride do fibrozacije zdravljenega tkiva [61, 62]. Uporabi se lahko tudi laserska terapija površine kože, navadno po embolizaciji. Nepopolno zdravljenje AVM z embolizacijo, ligacijo ali delno resekcijo pogosto vodi v ponovno rast nenormalnega ožilja in poslabšanje simptomov. To se zgodi predvsem zaradi s hipoksijo povzročene stimulacije angiogenih rastnih faktorjev [65].

Obsevanje perifernih AVM

Stereotaktično obsevanje centralnih AVM je opisano kot ena glavnih terapevtskih možnosti, predvsem pri malformacijah, ki so težje dostopne embolizaciji [62, 64]. Pri zdravljenju perifernih AVM pa podatkov v literaturi praktično ni. Kot prvi na svetu so zdravljenje z obsevanjem v kombinaciji z antiangiogenim zdravilom talidomidom izvedli in opisali Cerar-Vodnik, Blinc in sod., objavljeno leta 2008 [65]. Bolniku z obsežno AVM vratu, leve polovice prsnega koša ter leve roke se je po predhodni embolizaciji in kirurški ligaciji AVM močno razširila. Imel je tudi izjemno povišan minutni volumen srca (okrog 16 l/min). Po zdravljenju z obsevanjem in sočasno terapijo s talidomidom se je AVM močno zmanjšala. Kontrolno ultrazvočno slikanje obsevanega predela dve leti po koncu zdravljenja je pokazalo zaprto in zmanjšano AVM, srčni testi pa so pokazali minutni volumen srca v normalnem območju (pod 7,4 l/min) [65]. V letu 2023 smo s sodelavci iz Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana kot prvi izvedli obsevanje ogromne AVM v medenici pri moškem pacientu s sočasnim rakom prostate (klinični primer je v pripravi za objavo v tuji reviji). Bolnik je v 30 obsevalnih frakcijah prejel okrog 45 Gy na predel AVM (predeli, priležni prostati, so prejeli višjo dozo). Med obsevanjem in tri mesece po koncu (celokupno pol leta) je prejemal tudi terapijo s talidomidom. Eno leto po kontrolnem magnetnoresonančnem slikanju je AVM stabilna (prej se je vsako leto povečala).

RAZPRAVA

V preglednem prispevku opisujemo indikacije za obsevanje izbranih benignih boleznih. Cilj zdravljenja z obsevanjem benignih boleznih je izboljšanje bolnikove kakovosti življenja bodisi zaradi povrnitve funkcije bodisi izboljšanja simptomov – predvsem

bolečine, vrtoglavice, zmanjšanja pritiska na okolne strukture ... Tovrstna zdravljenja imajo načeloma dober izid.

Na Onkološkem Inštitutu Ljubljana z obsevanjem zdravimo okrog 30 bolnikov z benignimi boleznimi na leto. Obravnavamo skoraj vsa v članku omenjena obolenja ter tudi entitete, ki so v literaturi redkeje omenjene, na primer Mb. Osler-Weber-Rendu, hemangiomi žilnice, limfokcele, keratoakantomi, ginekomastija po endokrinem zdravljenju, Freyev sindrom, sialoreja in kronični ekcem. Med skoraj povsem opuščeni indikacijami za zdravljenje z obsevanjem pa so profilaktično obsevanje koronarne restenoze, starostna degeneracija makule, centralne arteriovenske malformacije, hidradenitis in psevdotumor orbite.

Večina podatkov, ki jih imamo na voljo o obsevanju benignih boleznih, je pridobljena na podlagi retrospektivnih in prospektivnih raziskav, le malo pa je kontroliranih randomiziranih raziskav [26, 38]. Pri obsevanju benignih boleznih zato nista popolnoma jasna optimalen predpis doze in obsevalna tehnika, prav tako niso jasno opredeljeni cilji zdravljenja oziroma standardizirano vrednotenje odziva, zato so raziskave med seboj težje primerljive [26].

Izvedbo obsevanja omogočajo številne kombinacije tehnologij in strojne opreme, razvoj na področju obsevalnega zdravljenja pa je konstanten in poteka vzporedno z implementacijo novih tehnik in tehnologij v klinično prakso. Sočasno se kopiči znanje in izboljšuje razumevanje radiobiologije sevanja z nizkimi in tudi visokimi dozami v nekaj frakcijah (SBRT in stereotaktične radiokirurgije). Obsevanje benignih stanj se običajno izvaja z nizko dnevno in nizko celokupno obsevalno dozo (torej tudi z nižjim številom frakcij). Celokupne doze, ki se uporabljajo pri zdravljenju malignih obolenj, so navadno precej višje.

Radiobiološko gre pri obsevanju z nizko dozo (do 8 Gy celokupno, dnevna doza 0,3–0,7 Gy) predvsem za modulacijo vnetnih mehanizmov. Ta odziv vključuje endotelijske celice žil, levkocite (zmanjšana adhezija, zmanjšano nastajanje pro-vnetnih citokinov in povišano nastajanje protivnetnih citokinov, apoptoza protivnetnih celic) in makrofage (polarizacija proti protivnetnemu fenotipu makrofaga – M2, inhibicija inducibilne dušikove oksidaze – iNOS), kar vse vodi v zmanjšano vnetni odgovor [26, 31]. Pri nekoliko višji celokupni dozi (do 8–10 Gy) obsevanje vpliva na mitozo in zmanjšano proliferacijo celic, pri dozi nad 10 Gy pa se lahko izrazi imunomodulatorni učinek z regulacijo limfocitov in supresijo lokalnega vnetnega dogajanja [31].

Pri uporabi obsevanja za zdravljenje benignih boleznih je najpomembnejša ocena ravnotežja tveganj med pozitivnimi učinki in možnimi neželenimi učinki obsevanja. Doze, ki se uporabljajo pri obsevanju benignih boleznih, so večinoma srednje do nizke, zato so pričakovana tveganja za posledice zdravljenja majhna. Zgodnjih posledic praktično ni (oziroma so odvisne od predela, kjer je obsevana entiteta), večina bolnikov tudi ne bo razvila poznih posledic zdravljenja. Organi, ki so občutljivi na nizke doze, so na primer: očesna leča, gonade, nohti. Če ti organi ležijo v obsevanem predelu, je zelo pomembna uporaba obsevalne zaščite. Apoptoza endotelnih celic nastopi pri dozi 5–10 Gy. Spremembe v stromalnih celicah pa so posledica aktivacije transformirajočega rastnega faktorja β (TGF β), predvsem TGF β 1 [42]. Pri osebkih, ki so izpostavljene večjim dozam obsevanja, obstaja majhno tveganje posledic za krvni obtok, seveda odvisno od anatomskega mesta obsevanja (srce, centralni živčni sistem) [66].

Najpomembnejša pozna posledica pri zdravljenju benignih boleznih z obsevanjem je nastanek sekundarnega raka. Pomembno vlogo igrajo starost, anatomsko mesto obsevanja, velikost obsevalnega polja, pridružene bolezni in dejavniki tveganja, kot na primer kajenje ali pogosta izpostavljenost UV-sevanju.

Raziskav o sekundarnih rakih po obsevanju benignih boleznih je malo. Večina podatkov je dobljenih s pomočjo matematičnih modelov, raziskav na preživelih po eksplozijah atomskih bomb in obsevanju benignih boleznih, kot so ankilozantni spondilitis, peptični ulkus in tinea capitis, indikacije, za katere se danes obsevanje ne uporablja več. V raziskavah niso potrdili povečanega tveganja za pojav raka dojk v primerjavi z zdravo populacijo [67]. Podobno velja tudi za nastanek raka pljuč kot posledico benignega obsevanja. Pri srednji dozi 1 Gy na pljuča je absolutno tveganje za pljučnega raka v naslednjih 25 letih približno 1 %, kajenje to tveganje poveča [42]. Možni sekundarni raki so lahko še bazalocelični karcinom kože, sarkomi mehkih tkiv in kosti, kronična mielocitna levkemija, papilarni karcinom ščitnice in možganski tumorji, kot so meningiomi, gliomi, astroцитomi. Ocenjuje se, da je tveganje za te rake zelo nizko, manj kot 0,2 % [42]. Pri osebah, mlajših od 40 let, je lahko tveganje sicer večje. Relativno tveganje za nastanek papilarnega raka ščitnice v adolescentni dobi je lahko tudi štirikrat večje [42].

V zadnjem desetletju smo pričali napredku v zvezi z inovativno uporabo obsevanja za benigne bolezni. Poleg inovativnih zdravljenj, objavljenih v pričujočem prispevku (kot sta na primer STAR in stereotaktična radiokirurgija za trigeminalno nevralgijo), je v literaturi objavljenih že nekaj raziskav o varnosti in učinkovitosti drugih inovativnih zdravljenj z obsevanjem, kot so stereotaktična radiokirurgija pri esencialnem tremorju, neodživnem na konvencionalno medikamentozno zdravljenje [68], in tremorju zaradi Parkinsonove bolezni [69]. Druga področja raziskovanja pa so še vloga obsevanja z nizko dozo za preprečevanje nastanka amiloidnih plakov pri Alzheimerjevi bolezni [70, 71], obsevanja celih pljuč z nizko dozo za zdravljenje pljučnice ob covidu-19 [72], stereotaktična radiokirurgija za izbrana nevropsihiatrična stanja, neodživna na konvencionalno zdravljenje [73], stereotaktična radiokirurgija za nevzdržno bolečino, kjer je tarča obsevanja medialni del talamusa [74], ter SBRT pljuč ob prizadetosti pljučnega parenhima zaradi emfizema [75].

ZAKLJUČKI

- Cilji zdravljenja z obsevanjem benignih boleznih so izboljšanje kakovosti življenja, zmanjšanje simptomatike in morebitna povrnitev funkcije organa.
- Pri uporabi obsevanja za zdravljenje benignih stanj je najpomembnejša ocena ravnotežja med pozitivnimi učinki in možnimi neželenimi učinki obsevanja.
- Obsevanje benignih stanj se običajno izvaja z nizko dnevno in nizko celokupno obsevalno dozo.
- Samo obsevanje benigne bolezni poteka enako kot zdravljenje malignega obolenja. Zdravljenje ima enaka načela: odgovornost do bolnika in skrbna izvedba zdravljenja (obsevana tarča oziroma obsevani volumen, predpis doze, obsevalni načrt ter izsevanje predpisane doze) ter dokumentiranje zdravljenja. Izvaja se tudi enako skrbno sledenje bolnika po zaključenem zdravljenju.
- Akutni neželeni učinki so minimalni ali jih ni, vendar ima vsaka entiteta svoj nabor možnih prehodnih akutnih neželenih sopojavov (glede na lego v telesu). Možen je pojav poznih neželenih učinkov, kot je pojav sekundarnega raka, vendar je to izjemno redko pri bolnikih, ki so starejši od 40 let.

LITERATURA

1. Borrás JM, Lievens Y, Dunscombe P, Coffey M, Malicki J, Corral J, et al. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2015;116:38–44. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.018.
2. Borrás JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol* 2015;116:45–50. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.021.
3. Leer JW, van Houtte P, Davelaar J. Indications and treatment schedules for irradiation of benign diseases: a survey. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 1998;48:249–57. doi:10.1016/s0167-8140(98)00051-6.
4. Le Reun E, Foray N. Low-Dose Radiation Therapy (LDRT) against Cancer and Inflammatory or Degenerative Diseases: Three Parallel Stories with a Common Molecular Mechanism Involving the Nucleoshuttling of the ATM Protein? *Cancers (Basel)* 2023;15. doi:10.3390/cancers15051482.
5. Muscoplat CC, Caperton EM, Dusenbery KE. Radiation therapy for inflammatory arthritis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:688–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.06.015.
6. [Fulton JS. Ankylosing spondylitis. *Clin Radiol* 1961;12:132–5. doi:https://doi.org/10.1016/S0009-9260(61)80073-1.
7. Weiss HA, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer* 1994;59:327–38. doi:10.1002/ijc.2910590307.
8. Brown WM, Doll R. Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 1965;2:1327–32. doi:10.1136/bmj.2.5474.1327.
9. ESTRO-EORTC meeting on Radiation for Benign Disease: Current Status and Possible Perspectives. Brussels, Belgium, 10-13 October 1999. Abstracts. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 1999;53 Suppl 1:S1-37.
10. Micke O, Seegenschmiedt MH. Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:496–513. doi:10.1016/s0360-3016(01)01814-4.
11. Seegenschmiedt MH, Micke O, Niewald M, Mücke R, Eich HT, Kriz J, et al. DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders: part III: hyperproliferative disorders. *Strahlentherapie Und Onkol* 2015;191:541–8. doi:10.1007/s00066-015-0818-2.
12. Seegenschmiedt MH, Micke O, Muecke R. Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines. *Br J Radiol* 2015;88:20150080. doi:10.1259/bjr.20150080.
13. Kriz J, Seegenschmiedt HM, Bartels A, Micke O, Muecke R, Schaefer U, et al. Updated strategies in the treatment of benign diseases—a patterns of care study of the german cooperative group on benign diseases. *Adv Radiat Oncol* 2018;3:240–4. doi:10.1016/j.adro.2018.02.008.
14. Ott OJ, Niewald M, Weitmann H-D, Jacob I, Adamietz IA, Schaefer U, et al. DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders. Part II: Painful degenerative skeletal disorders. *Strahlentherapie Und Onkol* 2015;191:1–6. doi:10.1007/s00066-014-0757-3.

15. Reichl B, Block A, Schäfer U, Bert C, Müller R, Jung H, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of non-malignant disorders: Part I: physical principles, radiobiological mechanisms, and radiogenic risk. *Strahlentherapie Und Onkol* 2015;191:701–9. doi:10.1007/s00066-015-0865-8.
16. Reinartz G, Eich HT, Pohl F. DEGRO practical guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders - Part IV: Symptomatic functional disorders. *Strahlentherapie Und Onkol* 2015;191:295–302. doi:10.1007/s00066-014-0789-8.
17. Yıldırım HC, Dinçbaşı FÖ, Demircan V, Beyzadeoğlu M, Tekçe E, Yazıcı G, et al. Radiotherapy for benign diseases in Turkey: a patterns of care survey of the Turkish Society for Radiation Oncology (TROD 05-002). *Strahlentherapie Und Onkol* 2024;200:143–50. doi:10.1007/s00066-023-02154-x.
18. Fionda B, Lancellotta V, Casà C, Boldrini L, Marazzi F, Cellini F, et al. Radiotherapy for benign disorders: current use in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:3440–3. doi:10.26355/eurrev_202105_25824.
19. Aksoy RA, Aksu MG, Korecum AF, Genç M. Radiotherapy for vertebral hemangioma: the single-center experience of 80 patients. *Strahlentherapie Und Onkol Organ Der Dtsch Rontgengesellschaft*. [et Al] 2022;198:648–53. doi:10.1007/s00066-022-01915-4.
20. Lee JH, Barich F, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Gantz BJ, et al. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2002;94:730–7. doi:10.1002/cncr.10252.
21. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine* 2020;29–30:100587. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100587.
22. Murray CJL, Lopez AD, Organization WH, Bank W, of Public Health HS. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 : summary / edited by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez 1996:Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank.
23. Álvarez B, Montero Á, Aramburu F, Calvo E, Ángel de la Casa M, Valero J, et al. Radiotherapy for osteoarticular degenerative disorders: When nothing else works. *Osteoarthr Cartil Open* 2020;1:100016. doi:10.1016/j.ocarto.2019.100016.
24. Vogrin M, Jakob N. Osteoartroza: epidemiologija, patogeneza in dejavniki tveganja. VI Mariborsko Ortop Srečanje 2010:9–21. <https://www.ortopedija-mb.si/veliki-sklepi/2010.pdf> (accessed March 16, 2024).
25. Micke O, Ugrak E, Bartmann S, Adamietz IA, Schaefer U, Buecker R, et al. Radiotherapy for calcaneodynia, achillodynia, painful gonarthrosis, bursitis trochanterica, and painful shoulder syndrome - Early and late results of a prospective clinical quality assessment. *Radiat Oncol* 2018;13:71. doi:10.1186/s13014-018-1025-y.
26. Dove APH, Cmelak A, Darrow K, McComas KN, Chowdhary M, Beckta J, et al. The Use of Low-Dose Radiation Therapy in Osteoarthritis: A Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;114:203–20. doi:10.1016/j.ijrobp.2022.04.029.
27. Mahler EAM, Minten MJ, Leseman-Hoogenboom MM, Poortmans PMP, Leer JWH, Boks SS, et al. Effectiveness of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis: a randomised, double-blinded, sham-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78:83–90. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214104.
28. Rogers S, Eberle B, Vogt DR, Meier E, Moser L, Gomez Ordoñez S, et al. Prospective Evaluation of Changes in Pain Levels, Quality of Life and Functionality After Low Dose Radiotherapy for Epicondylitis, Plantar Fasciitis, and Finger Osteoarthritis. *Front Med* 2020;7:195. doi:10.3389/fmed.2020.00195.
29. Hautmann MG, Beyer LP, Süß C, Neumaier U, Steger F, Putz FJ, et al. Radiotherapy of epicondylitis humeri : Analysis of 138 elbows treated with a linear accelerator. *Strahlenther Onkol*. 2019 Apr;195(4):343–351. doi: 10.1007/s00066-018-1397-9.
30. Rödel F, Keilholz L, Herrmann M, Sauer R, Hildebrandt G. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 2007;83:357–66. doi:10.1080/09553000701317358.
31. Torres Royo L, Antelo Redondo G, Áquez Pianetta M, Arenas Prat M. Low-Dose radiation therapy for benign pathologies. *Reports Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Pozn Polish Soc Radiat Oncol* 2020;25:250–4. doi:10.1016/j.rpor.2020.02.004.
32. Arenas M, Sabater S, Hernández V, Roviroso A, Lara PC, Biete A, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. Indications, dose, and radiobiological mechanisms involved. *Strahlenther Onkol*. 2012 Nov;188(11):975–81. doi: 10.1007/s00066-012-0170-8.
33. Alvarez B, Montero A, Hernando O, Ciervide R, Garcia J, Lopez M, et al. Radiotherapy CT-based contouring atlas for non-malignant skeletal and soft tissue disorders: a practical proposal from Spanish experience. *Br J Radiol* 2021;94:20200809. doi:10.1259/bjr.20200809.
34. Keus RB, Nout RA, Blay J-Y, de Jong JM, Hennig I, Saran F, et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis--an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013;24:2672–6. doi:10.1093/annonc/mdt254.
35. Sharma S, Kamal R, Rathi AK. Vertebral hemangioma - the current radiation therapy perspective. *Reports Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Pozn Polish Soc Radiat Oncol* 2023;28:93–101. doi:10.5603/RPOR.a2023.0009.
36. Heyd R, Micke O, Berger B, Eich HT, Ackermann H, Seegenschmiedt MH. Radiation therapy for treatment of pigmented villonodular synovitis: results of a national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:199–204. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1747.
37. Heyd R, Micke O, Surholt C, Berger B, Martini C, Füller J, et al. Radiation therapy for Gorham-Stout syndrome: results of a national patterns-of-care study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e179–85. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.006.
38. Nardone V, D'Ippolito E, Grassi R, Sangiovanni A, Gagliardi F, De Marco G, et al. Non-Oncological Radiotherapy: A Review of Modern Approaches. *J Pers Med* 2022;12. doi:10.3390/jpm12101677.

39. de Haan A, van Nes JGH, Kolff MW, van der Toorn P-P, Westenberg AH, van der Vegt AE, et al. Radiotherapy for Ledderhose disease: Results of the LedRad-study, a prospective multicentre randomised double-blind phase 3 trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2023;185:109718. doi:10.1016/j.radonc.2023.109718.
40. Pižem J, Cimerman M. Heterotopna osifikacija. *Med Razgl* 2001;40:83–94.
41. Galiotta E, Gaiani L, Giannini C, Sambri A, Buwenge M, Macchia G, et al. Prophylactic Radiotherapy of Hip Heterotopic Ossification: A Narrative Mini Review. *In Vivo* 2022;36:533–42. doi:10.21873/invivo.12735.
42. The Royal College of Radiologists. Recommendations for using radiotherapy for benign disease in the UK [e-knjiga]. London: The Royal College of Radiologists; 2023. Dostopno na: <https://www.rcr.ac.uk/our-services/all-our-publications/clinical-oncology-publications/recommendations-for-using-radiotherapy-for-benign-disease-in-the-uk/>.
43. Vavken P, Castellani L, Sculco TP. Prophylaxis of heterotopic ossification of the hip: systematic review and meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:3283–9. doi:10.1007/s11999-009-0924-5.
44. De La Peña NM, Singh R, Anderson ML, Koester SW, Sio TT, Ashman JB, et al. High-Dose Frameless Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia: A Single-Institution Experience and Systematic Review. *World Neurosurg* 2022;167:e432–43. doi:10.1016/j.wneu.2022.08.038.
45. Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Neurosurg* 2018;130:733–57. doi:10.3171/2017.9.JNS17545.
46. Quigg M, Barbaro NM. Stereotactic radiosurgery for treatment of epilepsy. *Arch Neurol* 2008;65:177–83. doi:10.1001/archneurol.2007.40.
47. Grehn M, Mandija S, Miszczyk M, Krug D, Tomasik B, Stickney KE, et al. STereotactic Arrhythmia Radioablation (STAR): the Standardized Treatment and Outcome Platform for Stereotactic Therapy Of Re-entrant tachycardia by a Multidisciplinary consortium (STOPSTORM.eu) and review of current patterns of STAR practice in Europe. *Europace* 2023;25:1284–95. doi:10.1093/europace/euac238.
48. Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, Hugo GD, Knutson N, Mutic S, et al. Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia. *Circulation* 2019;139:313–21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038261.
49. Viani GA, Gouveia AG, Pavoni JF, Louie A V., Detsky J, Spratt DE, et al. A Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Stereotactic Arrhythmia Radioablation (STAR) in Patients with Refractory Ventricular Tachycardia. *Clin Oncol* 2023;35:611–20. doi:10.1016/j.clon.2023.04.004.
50. Stangerup S-E, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. The natural history of vestibular schwannoma. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc [and] Eur Acad Otol Neurotol* 2006;27:547–52. doi:10.1097/01.mao.0000217356.73463.e7.
51. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, Lund-Johansen M, Stavrinou P, Reuss D, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol* 2020;22:31–45. doi:10.1093/neuonc/noz153.
52. Powell C, Micallef C, Gonsalves A, Wharram B, Ashley S, Brada M. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of vestibular schwannoma (acoustic neuroma): predicting the risk of hydrocephalus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1143–50. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.019.
53. Kalogeridi M-A, Kougioumtzopoulou A, Zygogianni A, Kouloulis V. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy for acoustic neuromas. *Neurosurg Rev* 2020;43:941–9. doi:10.1007/s10143-019-01103-6.
54. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49:347–55. doi:10.1016/j.ecl.2020.04.002.
55. Gittos NJ, Bates AS, Tse W, Bullivant B, Sheppard MC, Clayton RN, et al. Radiotherapy for non-function pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:331–7. doi:10.1046/j.1365-2265.1998.00393.x.
56. Brada M, Jankowska P. Radiotherapy for pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:263–75, xi. doi:10.1016/j.ecl.2007.10.005.
57. Brummelman P, Elderson MF, Dullaart RPF, van den Bergh ACM, Timmer CA, van den Berg G, et al. Cognitive functioning in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma and the effects of pituitary radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:481–7. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03947.x.
58. Iannalfi A, Fragkandrea I, Brock J, Saran F. Radiotherapy in craniopharyngiomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:654–67. doi:10.1016/j.clon.2013.07.005.
59. Regine WF, Mohiuddin M, Kramer S. Long-term results of pediatric and adult craniopharyngiomas treated with combined surgery and radiation. *Radiother Oncol* 1993;27:13–21. doi:https://doi.org/10.1016/0167-8140(93)90039-B.
60. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol* 2021;23:1821–34. doi:10.1093/neuonc/noab150.
61. Shen Y, Su L, Wang D, Fan X. Overview of peripheral arteriovenous malformations: From diagnosis to treatment methods. *J Interv Med* 2023;6:170–5. doi:https://doi.org/10.1016/j.jimed.2023.10.006.
62. Zyck S, Davidson CL, Sampath R. Arteriovenous malformations[spletna stran na internetu]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024 [pridobljeno 4.4.2024]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531479/>.
63. de Miguel R, López-Gutierrez JC, Boixeda P. Arteriovenous malformations: a diagnostic and therapeutic challenge. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:347–58. doi:10.1016/j.ad.2013.04.013.
64. Mohr JP, Overbey JR, Hartmann A, Kummer R von, Al-Shahi Salman R, Kim H, et al. Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:573–81. doi:10.1016/S1474-4422(20)30181-2.
65. Blinc A, Golli T, Vodnik AC, Zver S. Concurrent thalidomide and radiation therapy for extensive arteriovenous malformations. *Thromb Haemost* 2008;99:235–7. doi:10.1160/TH07-06-0396.

66. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res* 2010;174:865–9. doi:10.1667/RR1862.1.
67. Zwicker F, Kirchner C, Huber PE, Debus J, Zwicker H, Klepper R. Breast cancer occurrence after low dose radiotherapy of non-malignant disorders of the shoulder. *Sci Rep* 2019;9:5301. doi:10.1038/s41598-019-41725-w.
68. Niranjan A, Raju SS, Kooshkabadi A, Monaco E 3rd, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience. *Mov Disord* 2017;32:769–77. doi:10.1002/mds.26925.
69. Khattab MH, Cmelak AJ, Sherry AD, Luo G, Wang L, Yu H, et al. Noninvasive Thalamotomy for Refractory Tremor by Frameless Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112:121–30. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.08.021.
70. Chung M, Rhee HY, Chung WK. Clinical Approach of Low-Dose Whole-Brain Ionizing Radiation Treatment in Alzheimer's Disease Dementia Patients. *J Alzheimers Dis* 2021;80:941–7. doi:10.3233/JAD-210042.
71. Cuttler JM, Abdellah E, Goldberg Y, Al-Shamaa S, Symons SP, Black SE, et al. Low Doses of Ionizing Radiation as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *J Alzheimers Dis* 2021;80:1119–28. doi:10.3233/JAD-200620.
72. Ganesan G, Ponniah S, Sundaram V, Marimuthu PK, Pitchaikannu V, Chandrasekaran M, et al. Whole lung irradiation as a novel treatment for COVID-19: Final results of the prospective randomized trial (WINCOVID trial). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2022;167:133–42. doi:10.1016/j.radonc.2021.12.024.
73. Martínez-Álvarez R. Radiosurgery for Behavioral Disorders. *Prog Neurol Surg* 2019;34:289–97. doi:10.1159/000493076.
74. Franzini A, Rossini Z, Moosa S, Tropeano MP, Milani D, Attuati L, et al. Medial thalamotomy using stereotactic radiosurgery for intractable pain: a systematic review. *Neurosurg Rev* 2022;45:71–80. doi:10.1007/s10143-021-01561-x.
75. Kamtam DN, Binkley MS, Kapula N, Sadeghi C, Nesbit S, Md HHG, et al. First in human Phase I Clinical Trial of Stereotactic Irradiation to Achieve Lung Volume Reduction (SILVR) in Severe Emphysema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.03.049.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>