

Neža Božič¹, Martina Vrankar²

Stereotaktična radioterapija

Stereotactic Radiotherapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: radioterapija, stereotaktično obsevanje, stereotaktična radiokirurgija

Stereotaktična radioterapija telesa je visoko natančna, neinvazivna in slikovno vodena oblika hipofrakcionirane radioterapije, pri kateri tumorsko tkivo obsevamo z visokimi dozami v nizkem številu obsevalnih odmerkov ali frakcij (1–8). Če je odmerek le en, stereotaktično radioterapijo telesa imenujemo tudi stereotaktična radiokirurgija. Klinična uporaba in indikacije za stereotaktično obsevanje so se v zadnjih dveh desetletjih močno povečale. Stereotaktična radioterapija telesa je primerna za zdravljenje majhnih solidnih tumorjev, predvsem kadar gre za neoperabilne tumorje, bolnik operacijo zavrača oz. zanjo ni primeren. Odločitev za zdravljenje s to metodo je vedno postavljena na multidisciplinarnem konziliju, nanjo vplivajo bolnikove pridružene bolezni, predvideno nadaljnje sistemsko zdravljenje, bližina zdravih kritičnih organov ter breme raka. Z razvojem in uvajanjem novih tehnik obsevanja in slikovne diagnostike je v prihodnosti pričakovati nove indikacije za tovrstno zdravljenje. Stereotaktična radioterapija telesa se je do sedaj izkazala za učinkovito in varno metodo zdravljenja, z dobro lokalno kontrolo bolezni in malo neželenimi učinki.

ABSTRACT

KEY WORDS: radiotherapy, stereotactic irradiation, stereotactic radiosurgery

Stereotactic body radiotherapy is a highly precise, non-invasive and image-guided form of hypofractionated radiotherapy that irradiates tumor tissue with high doses of radiation in a low number of fractions (1–8). If there is only one fraction, stereotactic body radiotherapy is also called stereotactic radiosurgery. The clinical use and indications for stereotactic irradiation have increased dramatically over the last two decades. Stereotactic body radiotherapy is an appropriate treatment for small solid tumors, especially when the tumor is inoperable, the patient refuses or is not suitable for surgery. The decision for this treatment method is made by a multidisciplinary board and is influenced by the patient's comorbidities, planned further systemic therapy, the proximity of healthy organs, and the cancer burden. With the development and implementation of new radiation and imaging techniques, new indications for this type of treatment are expected in the future. Stereotactic body radiotherapy has so far proven to be an effective and safe method, with good local control and limited side effects.

¹ Neža Božič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nb9629@student.uni-lj.si

² Doc. dr. Martina Vrankar, dr. med., Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Stereotaktična radioterapija telesa (angl. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT) ali stereotaktična ablativna radioterapija (angl. *stereotactic ablative radiotherapy*, SABR) je visoko natančna, neinvazivna in slikovno vodena oblika hipofrakcionirane radioterapije, s katero v tumorsko tkivo dovedemo 1–8 visokodoznih obsevalnih odmerkov ali frakcij (1).

Če je odmerek le eden, SBRT imenujemo tudi stereotaktična radiokirurgija (angl. *stereotactic radiosurgery*, SRS), izraz se uporablja predvsem za poimenovanje stereotaktičnega obsevanja znotrajlobanjskih lezij. Gre za tehniko obsevanja, pri kateri v eni frakciji dovedemo obsevalno dozo na majhno, natančno opredeljeno, imobilizirano znotrajlobanjsko tarčo (2).

Za SRS/SBRT je značilen strm padec doze na meji načrtovalnega tarčnega volumna (angl. *planning target volume*, PTV), biološka ekvivalentna doza (angl. *biologically equivalent dose*, BED) pa je približno trikrat višja v primerjavi z radioterapijo v standardnih obsevalnih odmerkih (3, 4). PTV je volumen, ki ga dobimo, ko volumnu tumorja, pridobljenem iz slikovnih podatkov, prištejemo še mikroskopsko bolezen, predvidene premike zaradi dihanja, požiranja slin, bitja srca ipd., ter predvidena odstopanja pri nastavitvi bolnika na obsevalnem aparatu, mehanske nenatančnosti obsevalnega aparata itd. (5). BED je uveljavljeno merilo za količinsko opredelitev pričakovane biološkega učinka odmerka sevanja (6).

Najbolj razširjena indikacija za SRS je zdravljenje možganskih zasevkov, SBRT pa se najpogosteje uporablja pri zdravljenju pljučnega raka, raka prostate, dojke in ledvice ter melanoma (zunajlobanjske lezije). Pojavnost možganskih zasevkov v zadnjih 20 letih strmo narašča zaradi novih sistemskih možnosti zdravljenja in s tem boljšega preživetja bolnikov z rakom (2). SBRT predstavlja tudi uveljavljeno zdravljenje za

bolnike z zgodnjim, neoperabilnim pljučnim rakom ter za tiste, ki operacijo zavrnejo, v določenih primerih pa je primerna tudi za obsevanje pljučnih zasevkov drugih rakov (3, 7).

V zadnjih letih se tehnika obsevanja SRS/SBRT pogosteje uporablja tudi pri bolnikih s t. i. oligometastatsko boleznijo. Pri oligometastatskem raku je prisotno omejeno število oddaljenih zasevkov v posameznih organih, skupno breme bolezni pa je majhno. Pri nekaterih bolnikih z oligometastatskim rakom lahko z lokalnim zdravljenjem dosežemo celo ozdravitev (8). Cilj SRS/SBRT pri teh bolnikih je dober lokalni nadzor bolezni, nadzor simptomov bolezni in izboljšano preživetje (8, 9). S SBRT zasevkov je včasih možno doseči, da bolniki z oligometastatskim rakom do napredovanja bolezni ne potrebujejo sistemskega zdravljenja ali pa lahko po zdravljenju s SBRT nadaljujejo z enako sistemsko terapijo kot pred obsevanjem in s tem odložimo potrebo po menjavi sistemske terapije (1).

ZGODOVINA STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Zametki SRS segajo več kot sto let nazaj, ko je bil prvič opisan stereotaktični okvir, pritrjen na lobanjo, s katerim so bile lokalizirane znotrajlobanjske strukture, zasnovan pa je bil tudi prvi stereotaktični atlas možganskih struktur (1). Začetnik sodobne stereotaktične tehnike pa je švedski nevrokirurg Lars Leksell, ki je leta 1951 uvedel minimalni invazivni pristop zdravljenja možganskih tumorjev z obsevanjem. SRS so najprej izvajali le s pomočjo anatomskih atlasov, ventrikulografije in angiogramov. Leta 1967 pa je bil klinično uveden Leksellov prototip današnjega gama noža z več nenasprotnimi viri kobalta-60, razporejenimi v polkrogu, ki je postal tudi prvi komercialni sistem za izvedbo SRS (10). Od takrat je bilo razvitih veliko novih stereotaktičnih sistemov, ki so sledili tehnološkemu napredku v medicini. Izum CT in MR v sedemdeset-

tih letih prejšnjega stoletja sta omogočila še natančnejše ciljano obsevanje mehko-kivnih znotrajlobanjskih struktur (1, 11, 12). Do leta 1980 so poleg gama noža za SRS začeli uporabljati tudi linearne pospeševalnike. Čeprav je bil SRS prvotno uveden za funkcionalno nevrokirurgijo – Leksell je npr. sprva zdravil bolnike z arterijsko-venskimi malformacijami in vestibularnimi švanomi – so ga kmalu začeli uporabljati za zdravljenje znotrajlobanjskih zasevkov, kar je prineslo obetavno učinkovitost, primerljivo s kirurškim posegom (1, 10, 11).

Nove možnosti imobilizacije, kot sta vakuumaska blazina in stereotaktični okvir za pritrditev aksialnega skeleta, so omogočile stereotaktično obsevanje zunajlobanjskih struktur, to metodo danes imenujemo SBRT (1, 12). Prva poročila, ki dokazujejo izvedljivost in varnost zdravljenja z visokodoznimi frakcijami v zunajlobanjskem okolju, so bila rezultat zgodnjih prizadevanj Švedov in Japoncev (11, 12). Na njihovi podlagi je nemška skupina začela raziskovati vlogo stereotaktične radioterapije pri neoperabilnih tumorjih pljuč in jeter, v luči teh spodbudnih mednarodnih rezultatov so raziskave kmalu sledile tudi v Severni Ameriki. Leta 2003 so Timmerman in sodelavci poročali o prvi uporabi radiokirurgije s stereotaktično ablacijo za zdravljenje neoperabilnega zgodnjega stadija pljučnega raka, to novo metodo zdravljenja pa so poimenovali »zunajlobanjska stereotaktična radioablacija« (13).

RADIOBIOLOŠKE OSNOVE STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Najpomembnejša tarča ionizirajočega sevanja v celici je dedni material, zbran v jedrni DNA, ionizirajoče sevanje pa lahko poškoduje tudi druge gradnike celice. Stopnja poškodbe DNA je odvisna od prejete doze sevanja in se odraža sprva na celični ravni (radiacijska poškodba), kasneje pa na odzivu tumorskih in normalnih tkiv ter organov, ki so različno občutljivi na ionizirajo-

če sevanje. Ob poškodbi DNA zaradi ionizirajočega sevanja celica običajno po nekaj poskusih celične delitve umre v procesu, ki ga imenujemo mitotska smrt (14). Pri SBRT v primerjavi s konvencionalno radioterapijo, kjer so doze običajno 2 Gy na frakcijo, celice obsevamo z visokimi dozami, npr. večjimi od 10 Gy, zato celice umirajo tudi v procesu interfazne smrti, brez celične delitve. Ta proces je hitrejši kot mitotska smrt in se zgodi v 4–24 urah (15).

Najnovejše klinične raziskave so potrdile, da SBRT ne uniči tumorskih celic le neposredno, ampak tudi posredno preko poškodb tumorskega žilja in imunske aktivacije. Endotelijske celice so sicer precej radiorezistentne, vendar jih visoke doze, ki se uporabljajo pri SBRT, uničijo in endotelijske celice umrejo v procesu apoptoze. SBRT močno poškoduje tumorsko žilje, kar v nekaj dneh prav tako vodi v smrt tumorskih celic in poveča protitumorski učinek radioterapije. SBRT povzroča tudi t. i. imunogeno celično smrt, s čimer se aktivira protitumorski imunski odziv. Z aktivacijo imunskega odziva lahko radioterapija včasih izzove krčenje tumorja ne le na mestu zdravljenja, ampak tudi na neobsevanih in oddaljenih mestih zasevkov, kar imenujemo abskopalni (daljnotarčni) učinek (15, 16).

INDIKACIJE ZA STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE

Indikacija za SRS/SBRT je za vsakega bolnika postavljena na ustreznem multidisciplinarnem konziliju. Za SBRT-tehniko so primerni predvsem bolniki z dobro zmogljivostjo in daljšim pričakovanim preživetjem (≥ 6 mesecev). Na odločitev vplivajo tudi bolnikove pridružene bolezni, predvideno nadaljnje sistemsko zdravljenje, bližina zdravih organov ter breme raka (števílo in velikost zasevkov oz. primarnega tumorja). Praviloma se za SBRT-tehniko odločimo, ko so tumorji/zasevki manjši in je izvedba SBRT varna (1, 3, 4, 7).

Na multidisciplinarnem konziliju za zdravljenje tumorjev v področju centralnega živčnega sistema (CŽS), na katerem se odloči o zdravljenju bolnikov s SRS-tehniko, so prisotni onkolog radioterapevt, nevrokirurg in radiolog (4).

Indikacije in kontraindikacije za uporabo SRS so navedene v tabeli 1. Indikacije in kontraindikacije za uporabo SBRT pri različnih lokacijah primarnih tumorjev ali zasevkov so navedene v tabeli 2.

Tabela 1. Indikacije in kontraindikacije za stereotaktično radiokirurgijo (4). SRS – stereotaktična radiokirurgija (angl. *stereotactic radiosurgery*), KPS – Karnofsky zmogljivostna lestvica (Karnofsky performance status), CŽS – centralni živčni sistem.

Indikacije	Kontraindikacije
<ul style="list-style-type: none"> • Na novo odkriti posamezni ali številni zasevki, ki ne povzročajo učinka mase^a (≤ 4 cm), • dodatek doze (angl. <i>radiation boost</i>) po obsevanju celotnih možganov zaradi zasevkov, • recidivni možganski zasevki po predhodnem obsevanju celotnih možganov ali SRS zaradi zasevkov, • pooperativna SRS po nevrokirurški resekciji, • predoperativna SRS pred nevrokirurško resekcijo, • drugi tumorji v CŽS (vestibularni švanomi, meningeomi, pituitarni adenomi, hordomi, gliomi) in • arteriovenske malformacije. 	<ul style="list-style-type: none"> • Velikost tumorja ≥ 4 cm, • premik struktur čez mediano linijo za več kot 10 mm, • herniacija možganov in • bolnik v slabšem stanju zmogljivosti (KPS stopnja ≤ 70) (4).

^a Učinek mase je učinek naraščajoče mase, ki ima za posledico sekundarne patološke učinke zaradi potiskanja ali izpodirjanja okolnega tkiva.

Tabela 2. Indikacije in kontraindikacije za stereotaktično radioterapijo telesa (3, 4, 6, 18). SBRT – stereotaktična radioterapija telesa (angl. *stereotactic body radiotherapy*), WHO – Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organisation), PET – pozitronska emisijska tomografija.

Lokacija	Indikacije	Kontraindikacije
Glava in vrat	<ul style="list-style-type: none"> • Recidivni tumorji, pri katerih je interval od prvega zdravljenja ≥ 6 mesecev, • dodatek doze na ostanek primarnega tumorja/ bezgavke, • primarni tumorji pri starejših bolnikih slabše zmogljivosti, ki niso primerni za kirurško zdravljenje in • zasevki drugih primarnih tumorjev. 	<ul style="list-style-type: none"> • Obračanje karotide za več kot 180°.
Prsni koš in pljuča	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsijsko potrjena diagnoza pljučnega raka, • izjemoma pri bolnikih, ki nimajo patohistološko potrjene diagnoze pljučnega raka, pri katerih obstaja visok klinični sum na malignom glede na radiološke preiskave, vendar bi bila invazivna diagnostika za bolnika preveč tvegana za zaplete, 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorji, pri katerih interni tarčni volumen leži znotraj 1 cm od sapnika in glavnih bronhov, ali tumorji, ki vraščajajo v centralne mediastinalne strukture (velike žile, sapnik, požiralnik) – ultracentralni tumorji,

Lokacija	Indikacije	Kontraindikacije
Prsni koš in pljuča	<ul style="list-style-type: none"> bolniki s pljučnim rakom v kliničnem stadiju T1–T2b N0 M0, ki niso kandidati za operativno zdravljenje ali pa so ga zavrnili, bolniki s pljučnimi zasevki, pri katerih je ustrezen konzilij indiciral SBRT-zdravljenje, pri stanju zmogljivosti po WHO 0–3 in pričakovani življenjski dobi nad enim letom, pri čemer starost, pljučna funkcija in ostale komorbidnosti ne predstavljajo absolutne kontraindikacije za SBRT, in pri tumorjih ≤ 5 cm ali pri tumorjih > 5 cm izjemoma, kadar je možno doseči dozne omejitve na zdrava tkiva. Dodaten pogoj pri vseh indikacijah so še izhodne diagnostične preiskave (CT, PET/CT), opravljene znotraj dveh mesecev pred načrtovanim obsevanjem. 	<ul style="list-style-type: none"> tumorji, ki niso jasno vidni na CT-slikah, ob prisotnosti pljučne fibroze (relativna kontraindikacija) in ob nezmožnosti sodelovanja pri postopku obsevanja.
Dojka	<ul style="list-style-type: none"> Zasevek ali primarni tumor dojke, diagnosticiran s slikovnimi preiskavami (s CT in/ali MR in/ali PET/CT) in potrjen z biopsijo, pri čemer mora biti optimalna oddaljenost tumorja od prsne stene in/ali kože in/ali prsne bradavice ≥ 1 cm. 	
Trebušna votlina	<ul style="list-style-type: none"> Jetrni zasevki, ki so oddaljeni ≥ 5–8 mm od cevastih organov, pri čemer je premer zasevka največ 6 cm, razen če lahko ohranimo 700 cm³ zdravega jetrnega parenhima, in zasevki v trebušni votlini izven jeter (v bezgavkah, nadledvičnici, trebušni slinavki, itd.), pri čemer je priporočena oddaljenost od cevastih organov ≥ 8 mm; v primeru manjše oddaljenosti pa je priporočljivo predpisati dozo v vsaj petih frakcijah in upoštevati ohlapnejše omejitve (individualna odločitev o manj strogem sledenju protokola doznih omejitev). 	
Kosti	<ul style="list-style-type: none"> Zasevek ali primarni tumor, ki mora biti potrjen z biopsijo oz. slikovnimi preiskavami CT in scintigrafija telesa in/ali MR ali PET/CT in/ali MR. 	
Prostata	<ul style="list-style-type: none"> Kot alternativna možnost uveljavljenemu zdravljenju s teleradioterapijo pri nizko do srednje rizičnih rakih prostate ali pri visoko rizičnem raku prostate brez zajetosti regionalnih bezgavk. 	

POTEK STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Celoten postopek stereotaktičnega obsevanja poteka tako kot pri standardnem obsevanju v več fazah, vendar so postopki zahtevnejši in časovno zamudni, saj zahtevajo večjo natančnost. Povečanje odmerka na frakcijo pri SBRT-tehniki prinaša namreč tudi večje tveganje za znatno in lahko nepopravljivo poškodbo zdravih tkiv, zaradi česar so bile razvite posebne tehnike za dovajanje visokih odmerkov sevanja na tarčni volumen ob hkratnem varovanju na sevanje občutljivih zdravih organov in tkiv (angl. *organs at risk*, OAR) (1).

Postopki pred začetkom obsevanja vključujejo pripravo na obsevanje in izdelavo obsevalnega načrta, sledi pa izvedba samega obsevanja in preverjanje natančnosti (3).

Priprava na obsevanje in izdelava obsevalnega načrta

Priprava na obsevanje poteka na CT-simulatorju, pogosto se opravi tudi MR zaradi boljšega prikaza struktur tarčnega volumna (npr. pri možganskih, skeletnih in jetrnih zasevkih). Ponovljivost položaja bolnika na CT-simulatorju in nato kasneje na obsevanju je izrednega pomena za natančnost postopka. Za čim boljšo ponovljivost za imobilizacijo položaja bolnika uporabljamo različne pripomočke, najpogosteje vakuumsko blazino ali termoplastično masko, ki so izdelani individualno za vsakega posameznega bolnika (3).

Druga pomembna negotovost pri SBRT-tehniki so premiki notranjih organov in s tem tarčnega volumna. Nekateri organi in tkiva ter tumorji, ki jih zdravimo s SBRT, npr. lezije v hrbtenici in intrakranialne lezije, so dokaj nepomični in fiksni ob ustrezni zunanji imobilizaciji. Drugi, npr. lezije v pljučih, jetrih, ledvicah, nadledvičnih, pa se bistveno premikajo z dihanjem zaradi gibanja prepone (3, 17). Prav tako se lega nekaterih visceralnih organov med frakcijami spreminja, kot

npr. prostata, glede na polnjenost mehurja in/ali danke (1, 18). V teh primerih se poslužujemo različnih možnosti za upoštevanje sprememb lege tarčnega volumna med eno samo frakcijo in med več frakcijami. Za upoštevanje vpliva premika tarčnega volumna pri SBRT-tehniki obsevanja pljučnih tumorjev se uporablja 4D-CT, ki pokaže gibanje tumorja v vseh fazah dihanja, kar nato upoštevamo pri določanju tarčnega volumna in načrtovanju obsevanja. Prav tako 4D-CT lahko uporabimo za pripravo obsevalnega načrta za tumorje v trebušnih organih (jetra, nadledvičnica, trebušna slinavka), za zmanjšanje gibanja pa si v teh primerih lahko pomagamo tudi s t. i. abdominalno kompresijo (3). Ker v nekaterih organih in tkivih (npr. zasevki v jetrih, tumor v prostati) med samim obsevanjem tarčnega volumna s slikovno vodenimi metodami zaradi omejitev slikovnih tehnik ne moremo povsem natančno opredeliti in preveriti skladnosti načrtovanega in aktualnega tarčnega volumna (izjema pri tem je MRIdian Linac ViewRay® (ViewRay Technologies, Inc., Oakwood, ZDA), uporaba katerega pa še ni zelo razširjena), so pred začetkom priprave s pomočjo UZ vstavljeni fiducijski označevalci v treh dimenzijah, ki nam omogočajo sledenje tarčnega volumna pred in med izvedbo obsevanja (18, 19).

Onkolog radioterapevt po postopku priprave natančno označi PTV ter vse pomembne OAR, ki ležijo v bližini PTV. Glede na velikost in lego PTV ter bližino OAR predpiše ustrezno celokupno dozo (3).

Medicinski fiziki z računalniškim programom izdelajo najbolj optimalen obsevalni načrt s predpisano dozo na PTV ob čim boljšem varovanju zdravih tkiv. Pri tem uporabijo različne metode za zmanjšanje izpostavljenosti zdravega tkiva visokim odmerkom sevanja, npr. uporaba več vstopnih žarkov (10 ali več) in/ali rotacija loka obsevanja pod velikim kotom. Vsak načrt obsevanja onkolog radioterapevt preveri in ga

potrdi, če izpolnjuje vse potrebne zahteve za natančno in varno zdravljenje (3).

Izvedba obsevanja

SBRT poteka na linearnem pospeševalniku, ki ima možnost visokodozne hitrosti, ustrezne pritrditve bolnika in slikovno vodene ga obsevanja. Uporabo več koplanarnih in/ali nekoplanarnih žarkov vodi tog koordinatni sistem, pri čemer uporabljamo slikovno vodene tehnike poravnave na tarčni volumen (ang. *image guided radiotherapy*, IGRT) za optimizacijo dovajanja odmerka ter obvladovanje negotovosti gibanja in nastavitve v času zdravljenja (3).

S tehniko SRS/SBRT bolnike obsevamo z ablativno celokupno dozo v 1–8 frakcijah z dozo na frakcijo vsaj 6 Gy. Število frakcij se razlikuje glede na lokacijo in velikost tumorja ter bližine in občutljivosti zdravih tkiv. Razmik med dvema frakcijama naj bo vsaj 24 ur, a ne več kot pet dni. Časovni režim obsevanja je za tri frakcije navadno vsak drugi dan, za pet frakcij pa lahko vsak dan do vsak drugi dan. Skupni čas obsevanja ne sme preseči dveh tednov (3).

Pri SRS možganskih zasevkov oz. tumorjev je predpisana doza v eni frakciji med 12,5 in 25 Gy, odvisno od diagnoze, volumna tarče in števila tarč. Če zaradi bližine OAR ne moremo doseči njihove dozne omejitve, se poslužujemo hipofrakcionacije in uporabimo 2–5 frakcij (4). Pri SBRT pljučnih tumorjev pri predpisu ene frakcije obsevamo z dozo 25–34 Gy, v primeru obsevanja z več frakcijami pa se poslužujemo npr. 3 x 15–20 Gy ali 5 x 10–11 Gy. Za dobro lokalno kontrolo je potrebna BED, ki je višja od 100 Gy, če pa z navedenimi frakcionacijami pri obsevanju pljučnih tumorjev ni možno doseči doznih omejitev na OAR, se lahko celokupna doza zniža na BED < 100 Gy (7). Zasevke v jetrih obsevamo v treh frakcijah (3 x 18–20 Gy), v drugih trebušnih organih pa v treh do osmih frakcijah (npr. 3 x 15 Gy, 5 x 8 Gy, 8 x 7,5 Gy), kar je odvisno od bližine cevastih

organov. Kostne zasevke obsevamo z dozami 5 x 6–7 Gy, 3 x 10 Gy, 1 x 12–16 Gy, v vretencih pa tudi z 2 x 12–14 Gy in 1 x 20–24 Gy (3).

NEŽELENI UČINKI STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Učinke sevanja delimo na akutne, subakutne in pozne/kronične. Na splošno v akutno fazo prištevamo obdobje prvih treh mesecev, v subakutno fazo obdobje od treh mesecev do enega leta, v pozno fazo vse za tem (20).

Tehnika obsevanja SRS/SBRT se je izkazala kot učinkovito in varno neinvazivno lokalno zdravljenje različnih primarnih tumorjev in zasevkov s sprejemljivo toksičnostjo. Večina neželenih učinkov je bila blagih in lahko obvladljivih, nekaj najpogostejših je opisanih v nadaljevanju.

Stereotaktična radiokirurgija možganskih tumorjev

Akutni stranski učinki po SRS nastanejo zaradi poškodbe krvno-možganske pregrade in povečanja edema, kažejo se s slabostjo, glavobolom, redkeje lahko z epileptičnim napadom ali poslabšanjem nevroloških simptomov, večina teh je blagih. Pozni stranski učinek obsevanja je radiacijska nekroza, ki jo lahko opazimo po šestih mesecih po SRS ali kasneje in jo težko ločimo od napredovanja raka. Zdravljenje vključuje kortikosteroidno terapijo, včasih pa tudi kirurški poseg (21).

Stereotaktična radioterapija telesa - pljučni tumorji in zasevki

V številnih raziskavah so ugotovili akutne in kronične neželene učinke po zdravljenju pljučnega raka s SBRT. Najpogostejši so bolečine v steni prsnega koša in zlom rebra in so pogosteje opisani pri ženskah. Zdravimo jih simptomatsko z analgetiki, pogosto pa je čas celjenja podaljšan. Od drugih pomembnih neželenih učinkov sta opisana radiacijski pnevmonitis in poslabšanje pljučne fibroze, ki sta lahko tudi življenjsko

ogrožajoča. Prav tako so ob uvajanju SBRT pri obsevanju centralnih tumorjev opažali predrtje požiralnika in krvavitve, ki so bile usodne. Od drugih neželenih učinkov so opisani še dispneja, kašelj, ezofagitis, utrujenost, plevralni izliv, perikardialni izliv, poslabšanje pljučne funkcije. Na splošno pa bolniki ob upoštevanju varnih doz sevanja na OAR zdravljenje dobro prenašajo, pri večini so neželeni učinki minimalni ali odsotni (22–24).

Stereotaktična radioterapija telesa - nespinalni kostni zasevki

SBRT nudi dober lokalni nadzor kostnih zasevkov in izboljšanje bolečine z nizko stopnjo neželenih učinkov. Gre za varno in učinkovito zdravljenje z visoko lokalno kontrolo brez pomembnih neželenih učinkov, najpomembnejši vključujejo redke zlome kosti in poslabšanje bolečine, ki pa jo dobro zdravimo s kortikosteroidi (25).

Stereotaktična radioterapija telesa - zasevki v vretencih

SBRT vretenc bolniki običajno dobro prenašajo, verjetnost resnih zapletov je manj kot 5%. Neposredno po obsevanju se lahko v nekaj urah ali dneh pojavi bolečina v obsevanem predelu, ki je pogostejša pri eni frakciji in jo uspešno zdravimo s kortikosteroidom. Nekaj mesecev ali let po zdravljenju se lahko pojavi kompresijski zlom vretenca, ki je lahko asimptomatski ali pa povzroča bolečine in redko zahteva kirurško stabilizacijo. Radiacijska mielopatija je resna pozna posledica, vendar izjemno redka, tudi blage oblike mielitisa so opisane v manj kot 0,5% primerih zdravljenja (26, 27).

Stereotaktična radioterapija telesa - jetrni zasevki in hepatocelularni rak

Podatki kažejo, da je SBRT-tehnika varna in učinkovita za bolnike, ki niso kandidati za

kirurško zdravljenje jetrnih zasevkov ali primarnega tumorja. Za razliko od drugih lokalnih načinov zdravljenja je SBRT primerna za bolnike z neugodnimi lokacijami (npr. v bližini srca, večjih žil, črevesja ali osrednjih žolčnih struktur). Bolniki SBRT dobro prenašajo, saj v primerjavi z drugimi možnostmi lokalnega zdravljenja povzročajo malo neželenih učinkov stopnje ≥ 3 glede na splošni terminološki kriterij za stranske učinke (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) (28, 29).

ZAKLJUČKI

Stereotaktično obsevanje je zelo natančna, neinvazivna in slikovno vodena oblika hipofrakcioniranega obsevanja z visoko celokupno dozo sevanja, s katerim učinkovito zdravimo manjše tumorje in zasevke v telesu, in nam omogoča dobro lokalno kontrolo s sprejemljivo toksičnostjo. V Sloveniji smo začeli tehniko SRS/SBRT uporabljati pred približno 15 leti za zdravljenje možganskih zasevkov, kasneje tumorjev pljuč, raka prostate, zasevkov v vretencih, tumorjev jeter, v zadnjem obdobju tudi tumorjev trebušne slinavke in drugih mest zasevkov. Indikacije za SRS/SBRT so se v zadnjih letih izjemno povečale, pojavljajo pa se nove, ki vključujejo tudi nekatere benigne bolezni.

SRS/SBRT velja za varno in učinkovito možnost za zdravljenje lezij, ki nastanejo v različnih organih in na različnih anatomskih mestih, in predstavlja primerno alternativo kirurškemu zdravljenju tako primarnih tumorjev kot zasevkov. Lokalna kontrola se razlikuje glede na klinične značilnosti bolnika in bolezni, mesto zdravljenja in histologijo. Hkrati je mogoče s SRS/SBRT zdraviti več mest. Kombinacija SRS/SBRT s sistemskim zdravljenjem, predvsem pri bolnikih z oligometastatskim rakom, lahko poveča preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje pri izbranih bolnikih.

LITERATURA

1. Kaidar-Person O, Chen R. Hypofractionated and stereotactic radiation therapy. A practical guide. 1st ed. Cham: Springer International Publishing AG, part of Springer Nature; 2018.
2. Skoblar Vidmar M. Stereotaktična radiokirurgija možganskih tumorjev. Strokovno srečanje Zdrženja za radioterapijo in onkologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2020 Nov 27; Ljubljana, Slovenija. Dosegljivo na: <https://dirros.openscience.si/lzpisGradiva.php?id=15022>
3. Ratoša I, But Hadžič J, Jenko A, et al. Stereotaktično obsevanje telesa: Protokol: Priporočila za predpis doze, načrtovanje in izvedbo SBRT. Ljubljana: Onkološki inštitut. 2021.
4. Skoblar Vidmar M, Smrdel U, Kos G, et al. Protokol za stereotaktično radiokirurgijo (SRS). Ljubljana: Onkološki inštitut, 2016.
5. Strojan P, Arko D, Hočevnar M. Onkologija: Učbenik za študente medicine. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018.
6. Frometa-Castillo T, Pyakuryal A, Wals-Zurita A, et al. Biologically effective dose (BED) or radiation biological effect (RBEF)? Recent Techniques and Applications in Ionizing Radiation Research. n: Maghaby AM, Almayyah B, eds. Recent techniques and applications in ionizing radiation research [Internet]. IntechOpen; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.87906>
7. Jelerčič S, Čirič E, But Hadžič J, et al. Protokol za stereotaktično obsevanje pljučnih tumorjev. Ljubljana: Onkološki inštitut. 2021.
8. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* 2020; 148: 157–66.
9. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): A randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019; 393 (10185): 2051–8.
10. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951; 102: 316–9.
11. Nabavi M, Nedaie HA, Salehi N, et al. Stereotactic radiosurgery/radiotherapy: A historical review. *Iran J Med Phys.* 2014; 11 (1): 156–67.
12. Abel S, Hasan S, Horne ZD, et al. Stereotactic body radiation therapy in early-stage NSCLC: Historical review, contemporary evidence and future implications. *Lung Cancer Manag.* 2019; 8 (1): LMT09.
13. Folkert MR, Timmerman RD. Stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) or stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Adv Drug Deliv Rev.* 2017; 109: 3–14.
14. Serša G, Čemažar M. Radiobiologija. In: Hočevnar M, Strojan P. Onkologija: Učbenik za študente medicine. 1st ed. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018. p. 184–204.
15. Qiu B, Aili A, Xue L, et al. Advances in radiobiology of stereotactic ablative radiotherapy. *Front Oncol.* 2020; 10: 1165.
16. Song CW, Glatstein E, Marks LB, et al. Biological principles of stereotactic body radiation therapy (SBRT) and stereotactic radiation surgery (SRS): Indirect cell death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110 (1): 21–34.
17. Dieterich S, Green O, Booth J. SBRT targets that move with respiration. *Phys Med.* 2018; 56: 19–24.
18. Zobec Logar HB. Stereotaktično obsevanje prostate. Strokovno srečanje Zdrženja za radioterapijo in onkologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2020 Nov 27; Ljubljana, Slovenija. Dosegljivo na: <https://dirros.openscience.si/lzpisGradiva.php?id=15026>
19. Oblak I, Dobnikar N. Stereotaktično obsevanje tumorjev jeter. Strokovno srečanje Zdrženja za radioterapijo in onkologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2020 Nov 27; Ljubljana, Slovenija. Dosegljivo na: <https://dirros.openscience.si/lzpisGradiva.php?id=15024>
20. Werner-Wasik M, Rudoler S, Preston PE, et al. Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43 (2): 299–304.
21. Chao ST, Thakkar VV, Barnett GH, et al. Prospective study of the short-term adverse effects of gamma knife radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat.* 2012; 11 (2): 117–22.
22. Morias S, Marcu LG, Short M, et al. Treatment-related adverse effects in lung cancer patients after stereotactic ablative radiation therapy. *J Oncol.* 2018; 2018: 6483626.
23. Chipko C, Hsia S, Jan N, et al. Long-term side effects of the chest wall following stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the thorax. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96 (2).
24. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1316–25.
25. De la Pinta C. SBRT in non-spine bone metastases: A literature review. *Med Oncol.* 2020; 37 (12): 119.

26. Correia D, Moullet B, Cullmann J, et al. Response assessment after stereotactic body radiation therapy for spine and non-spine bone metastases: Results from a single institutional study. *Radiat Oncol.* 2022; 17 (1): 37.
27. Pérez-Montero H, Godino O, Lozano A, et al. Long-term outcomes of spinal SBRT. Is it important to select the treatment time? *Clin Transl Oncol.* 2022; 24 (2): 276–87.
28. Thomas HR, Feng M. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in hepatocellular carcinoma. *Cur Hepatol Rep.* 2021; 20 (1): 12–22.
29. Cacic D, Marosevic G. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver oligometastases: Outcomes and safety. *Acta Med Acad.* 2020; 49 (3): 225–31.

Prispelo 25. 6. 2023