

Tomaž Velnar¹, Uroš Smrdel², Božidar Casar³, Roman Bošnjak⁴, Gorazd Bunc⁵

Kratek pregled stereotaktičnih radiokirurških tehnik

A Short Review of Stereotactic Radiosurgery Techniques

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: radioterapija, stereotaksija, nevrokirurške tehnike, gama nož, linearni pospeševalnik, možganski tumorji

Poleg nevrokirurških tehnik se radioterapija že dolgo uporablja za zdravljenje malignih in benignih znotrajlobanjskih tumorjev ter drugih znotrajlobanjskih sprememb. Znotrajlobanjske tumorje obsevamo na tri načine: s frakcionirano radioterapijo, stereotaktično radioterapijo in stereotaktično radiokirurgijo, slednje najpogosteje z uporabo gama noža ali posebej prirejenega linearnega pospeševalnika. Radiokirurgija se vse bolj uporablja tudi v kombinaciji s sistemsko terapijo pri zdravljenju zasevkov.

ABSTRACT

KEY WORDS: radiotherapy, stereotaxy, neurosurgical techniques, gamma knife, linear accelerator, brain tumours

Radiotherapy has long been used in conjunction with classical neurosurgery as a treatment option for benign and malignant tumours, as well as for intracranial lesions. The three possible modalities include fractionated radiotherapy, stereotactic radiotherapy and radiosurgery, the latter employing a gamma knife unit and a linear accelerator system. Radiosurgery is also increasingly applied in combination with systemic therapy for the treatment of metastatic disease.

¹ Tomaž Velnar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; tvelnar@hotmail.com

² Mag. Uroš Smrdel, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³ Božidar Casar, univ. dipl. ing. fiz., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Roman Bošnjak, dr. med., Klinika za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Gorazd Bunc, dr. med., Oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

V moderni nevrokirurgiji se je v zadnjem času razvilo več novih tehnologij, ki omogočajo učinkovitejše in bolj usmerjeno zdravljenje in s tem manjšo poškodbo okoliških tkiv (1, 2). Eno takšnih zdravljenj je tudi moderna nevroonkološka radioterapija (2). Radioterapija se že zelo dolgo uporablja za zdravljenje malignih in benignih znotrajlobanjskih tumorjev. Njena uporaba omogoča boljše kontrolo rasti tumorja in daljše preživetje bolnikov. Nevrokirurg Harvey Cushing je v začetku 20. stoletja napravil več kot 2000 operacij možganskih tumorjev, od tega okrog 800 gliomov. Med posegom je pri nekaterih bolnikih v tumor vstavil radioaktivne radijeve igle ali žice, ki jih je imenoval radijeve bombe, ki naj bi pomagale obsevati tumor in s tem podaljšale preživetje bolnikov (3). To tehniko imenujemo brahiterapija. Je vrsta radioterapije, kjer vir radioaktivnega elementa s kirurškim posegom namestimo neposredno v tumor (4). V nekaterih centrih to tehniko še vedno uporabljajo za zdravljenje možganskih zasevkov in primarnih možganskih tumorjev, kot so glioblastomi, oligodendrogliomi, astrocitomi, meningeomi in kraniofaringeomi (5–7). Prvotni rezultati so bili dobri, vendar se preživetje tudi z uporabo brahiterapije ni podaljšalo, kot najbolj nevaren zaplet pa se je pojavljala pozna nekroza tkiva zaradi obsevanja (4, 8).

RADIOKIRURŠKE TEHNIKE ZA ZDRAVLJENJE ZNOTRAJLOBANJSKIH TUMORJEV

Z razvojem obsevalnih in kirurških tehnik so težnje usmerjene v uporabo obsevanja kot primarnega ali sekundarnega zdravljenja možganskih tumorjev. Za njihovo uspešno zdravljenje je potrebna zadostna doza ionizirajočega sevanja, usmerjena na tarčni volumen, ki zagotovi učinkovito uničenje tumorskega tkiva, obenem pa kar najbolj ohrani zdravo tkivo (9). Takšen način obsevanja je mogoč z visokodoznim, tarčno usmerjenim obsevanjem. Obstajajo trije načini obsevanja znotrajlobanjskih tumorjev: frakcionirana radioterapija, stereotaktična radioterapija in

stereotaktična radiokirurgija. Stereotaksija pomeni natančno tridimenzionalno lokalizacijo tarče v prostoru. Stereotaktična radiokirurgija je v sorodu s stereotaktično nevrokirurgijo in radioterapijo. Vse tri metode, predvsem pa obe stereotaktični, temeljita na natančni prostorski lokalizaciji tarče in pozicioniranju bolnika, tako da je obsevanje vedno usmerjeno na isto mesto (9, 10). Razlikujejo se v številu frakcij, ki se aplicirajo do celotne skupne doze, ki jo bolnik lahko prejme, kakor tudi v samem načinu aplikacije (10). Pri frakcionirani in stereotaktični radioterapiji uporabljamo več frakcij do skupne doze, razlika med njima pa je, da pri stereotaktični radioterapiji žarek stereotaktično usmerimo v tarčo. Pri stereotaktični radiokirurgiji celotno dozo v eni frakciji stereotaktično apliciramo na tarčo.

Kakšna vrsta zdravljenja bo uporabljena, je odvisno od velikosti, lokacije in števila sprememb, doze obsevanja, potrebne za uničenje tumorske mase, volumna zdravega tkiva, ki bo obsevanje prejel, in pomembnih struktur v okolici ter tolerance zdravih tkiv na dozo in njihovo sposobnost za obnovo. Delitev obsevanja v frakcije omogoča zdravim celicam, da popravijo poškodbe genetskega materiala po nizkodoznem obsevanju med posameznimi frakcijami (9–12).

Švedski nevrokirurg Lars Leksell, pionir stereotaktične radiokirurgije, ki je sodeloval tudi pri razvoju gama noža, je definiral radiokirurgijo kot metodo, ki usmeri enkratno visoko dozno ionizirajoče sevanje na znotrajlobanjsko tarčo, natančno določeno z računalniško tomografskimi (CT) in magnetnoresonančnimi (MR) posnetki ter uporabo stereotaktičnega okvirja ali poliestrske mrežaste maske za fiksacijo glave, tako da stereotaktično usmeri multiple žarkovne snope na to točko in s tem nanjo aplicira terapevtsko dozo brez incizije tkiva (9, 12). Načrtovanje za obsevanje tarče naredi računalnik, ki med seboj združi in oblikuje CT- in MR-posnetke, nato pa zdravnik in fizik določita tarčo, ki jo bo aparat obseval, in izračunata doze, ki jih bo vsako tkivo prejelo. Določitev tarče poteka na osnovi koordinatnega sistema, tako da je vsaka tarča določena s koordinatami v x-, y- in z-osi. Računalnik pred terapevtskim obsevanjem napravi simulacijo, med katero se aparat postavi v položaj za obsevanje tar-

če (9–11). Stereotaktični okvir se med globinskim slikanjem uporablja za planiranje koordinat tarče in ima nalogo zunanje reference koordinatnega sistema. Takšen način obsevanja omogoča, da najvišjo dozo prejme tarča, nato pa doza v okolici strmo pade. Zdravo tkivo prejme zanemarljivo dozo sevanja, kar omogoči boljšo kvaliteto življenja. Zgornja meja premera velikosti tarče je okrog 3 cm, metoda pa je primerna predvsem za majhne možganske zasevke in primarne znotrajlobanjske spremembe.

Dve najpogostejše uporabljeni enoti v radiokirurgiji sta linearni pospeševalnik in gama nož. Značilnosti obeh so:

- aplikacija visoke enkratne doze sevanja,
- stereotaktična lokalizacija lezije s CT- in MR-slikanjem,
- uporaba računalniškega dozimetričnega načrtovanja, kjer lahko natančno določimo količino sevanja, ki ga bodo prejele strukture v centralnem živčevju,
- strmi dozni gradient, tako da tarča prejme najvišjo dozo, nato pa ta proti okolici strmo pade in zdravo tkivo prejme zanemarljivo oziroma sprejemljivo dozo, in
- prostorsko in dozimetrično zelo natančna aplikacija sevanja.

Tehnični razvoj je omogočil še natančnejše obsevanje znotrajlobanjskih sprememb in načrtovanje obsevanja sprememb nepravilnih oblik (1, 13, 14).

Gama nož

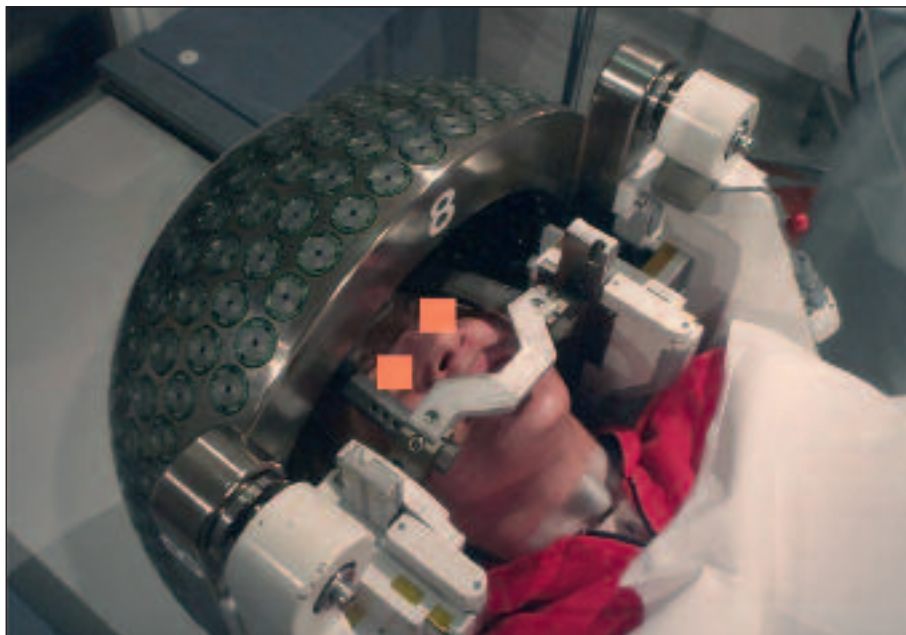
Gama nož so razvili leta 1968 (slika 1). Sodobni gama nož je opremljen z 201 virom radioaktivnega vira kobalta (izotop ^{60}Co), vgrajenim v posebni »čeladi«.

Gama nož omogoča aplikacijo ozkih žarkovnih snopov, usmerjenih natančno na predhodno določeno področje v možganih, kjer se nahaja sprememba (slika 2, slika 3).

S tem je dozni gradient na periferiji tarčnega volumna zelo strm, tako da tarča prejme visoko dozo sevanja, okoliško tkivo pa se ohrani nepoškodovano. Zdravljenje je načrtovano s stereotaktično določeno slikovno bazo in z računalniškim programom. Zdravljenje je običajno zaključeno v enem dnevu, torej v eni seansi. Gama nož je primeren za zdravljenje globokih in kirurško nedostopnih znotrajlobanjskih sprememb z zelo nizko smrtnostjo in z malo stranskimi učinki obsevanja in za kontrolo sprememb, ki so neobčutljive na konvencionalno radioterapijo. Uporablja se tudi za zdravljenje funkcional-

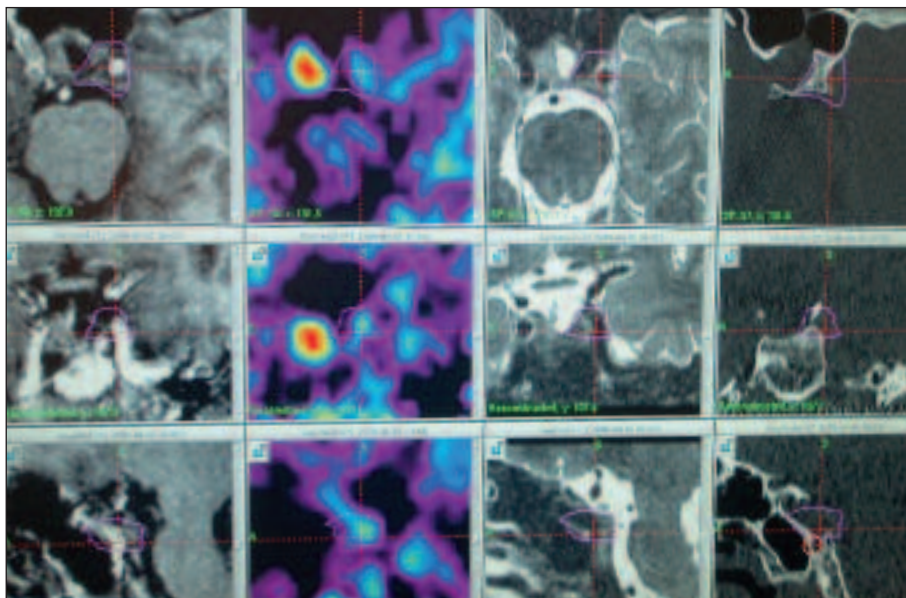


Slika 1. Gama nož in lega bolnika pred posegom.



Slika 2. Kobaltovi izvori v pokrovu gama noža, nameščenim nad bolnikovo glavo.

310



Slika 3. Primer računalniškega planiranja za obsevanje ostanka adenoma hipofize, ki ni bil dostopen s transsfenoidnim pristopom, z gama nožem. V štirih stolpcih si od leve proti desni sledijo posnetki z magnetno resonanco (MR), pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) in računalniško tomografijo (CT). Puščica na slikah s PET kaže na minimalno aktivnost (kopičenje radioaktivnega elementa) okrog zadnjega zavoja notranje karotidne arterije.

nih motenj, bolečinskih sindromov (nevralgična bolečina trigeminalnega živca), arteriovenskih malformacij, benignih in tudi malignih možganskih tumorjev ter njihovih ostankov po operaciji. Uspehi so predvsem pri zdravljenju arteriovenskih malformacij, od tumorjev pa pri meningeomih, adenomih hipofize in možganskih zasevkih (1, 2, 15).

Radiokirurgija je namenjena tudi zdravljenju epilepsije in motenj gibanja, kjer z elektromagnetnim valovanjem v globokih možganskih jedrih na točno določenem mestu naredimo poškodbo, ki naj bi izboljšala bolnikove težave. V zadnjem času namesto tega zdravljenja vedno bolj uporabljamo tudi nevromodulatorne tehnike. Možganska jedra ali skorjo stimuliramo ali inhibiramo z vsaditvijo elektrod in tako izboljšamo delovanje živčnih poti. Prednost teh tehnik je, da so reverzibilne in poškodujejo manj tkiva (16). V primerjavi z mikronevrokirurgijo so nevrološke okvare pri bolnikih, zdravljenih z radiokirurško tehniko manjše, vendar pa obstajajo določene tehnične omejitve in tveganje za sevalne poškodbe možganov. Čeprav je gama nož minimalno invazivna metoda za številne znotrajlobanjske bolezni, zdravljenje ni brez tveganja in se lahko pri nekaterih bolnikih raz-

vijejo tudi zapleti, kot so epizode sinkop, anksioznosti in akutnih žilnih zapletov. Kot pozni zapleti so opisani pojavi glavobolov, močna obrazna bolečina (v primeru zdravljenja nevralgične bolečine trigeminalnega živca), novo nastale motnje motorike (z edemom povzročena ataksija, pareza obraznega in okulomotornega živca, ki lahko nastopi tudi dalj časa po posegu), primeri hidrocefalusa in poznih epileptičnih napadov. Najpogostejše indikacije za zdravljenje z gama nožem so: metastaze (33 %), vestibularni švanomi (17 %), meningeomi (16 %), nevralgične bolečine trigeminalnega živca (14 %), arteriovenske malformacije (8 %), gliomi (5 %) in ostanki adenomov hipofize po operaciji (2 %) (17–19).

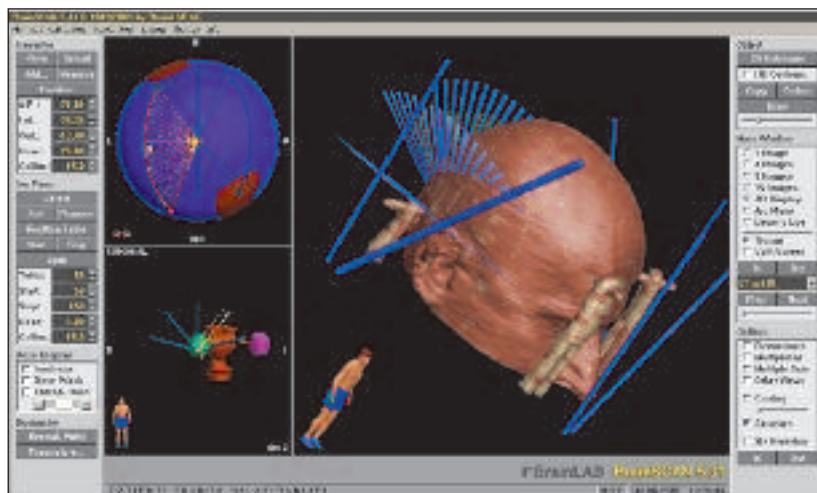
Linearni pospeševalnik (Linear accelerator - Linac)

Linearni pospeševalniki, ki so jih začeli uporabljati v sedemdesetih letih, so danes najpogostejše uporabljene aparature za konvencionalno radioterapijo in radiokirurgijo (slika 4).

Delujejo tako, da usmerjen in oblikovan snop x-žarkov fokusirajo na stereotaktično določeno tarčo. Glavna smer vstopa snopa žarkov linearnega pospeševalnika (angl. *gantry*)



Slika 4. Obsevanje z linearnim pospeševalnikom (Linac).



Slika 5. Računalniška slika, ki na veliki sliki desno kaže položaj lokalizacijske kocke, nameščene na stereotaktični okvir (debele modre črte) in smeri obsevanja znotrajlobanjske spremembe z rentgenskimi žarki (tenke modre črte). Mali sliki levo kažeta položaj dveh znotrajlobanjskih sprememb, ki bosta obsevani.

rotira preko bolnika in tako oblikuje lok žarčenja, ki je vedno usmerjen na tarčo (slika 5).

Bolnikovo ležišče lahko rotira v vodoravni ravnini in s tem omogoča obsevanje z več nekoplanarnimi loki, ki se v določeni točki, to je v izocentru tarče oziroma linearnega pospeševalnika, med seboj sekajo (1, 20). Kakor pri gama nožu lahko loki sevanja, ki se v tarči sekajo, proizvedejo visoko dozo ionizirajočega sevanja, medtem ko okoliško možgansko tkivo prejme le minimalno dozo sevanja. Linearni pospeševalniki za oblikovanje in usmerjanje žarkov uporabljajo posebne naprave – kolimatorje. Poleg primarnih in sekundarnih kolimatorjev lahko s terciarnimi krožnimi divergentnimi kolimatorji različnih velikosti dodatno oblikujemo žarek. Modifikacije linearnih pospeševalnikov vključujejo sistem (angl. *gantry*), ki obrača robotsko mizo z bolnikom sinhrono z vstopom snopa žarkov v tarčo, sistem za stereotaktično lokalizacijo sprememb in izboljšane kolimatorje. Z vse širšo uporabo linearnih pospeševalnikov je možno tudi zdravljenje večjih tarč. Cirkularni kolimatorji so bili prvotno razviti za tarče, manjše od 3 cm v premeru in za tarče nepravilnih oblik; pri obsevanju večjih tarč je v obsevalni volumen že zajeta nesprejemljiva prostornina normalnega tkiva. Zato so razvili kolimatorje, ki omogočajo radiokirur-

gijo z dinamičnim oblikovanjem obsevalnega polja in s tem obsevanje sprememb nepravilnih, tudi konkavnih oblik. Ti so izdelani tako, da so dopolnjeni še s posebnim večlistnim kolimatorskim sistemom, ki omogoča natančno oblikovanje obsevalnih polj, in vsebujejo številne mikrolističe, kar omogoča obsevanje še večjih (skupni premer 3–4 cm) in geometrično zapletenejših sprememb (1, 9, 20, 21).

Prednost linearnih pospeševalnikov v primerjavi z gama nožem je njihova še večja natančnost oblikovanja polja obsevanja, možnost širšega obsega nastavitve velikosti kolimatorja, kar omogoča bolj homogeno polje obsevanja velikih sprememb, večje energije obsevanja, možnost obsevanja tudi drugih delov telesa, uporabo sodobnih računalniških programov in nižje stroške. Linearni pospeševalniki se široko uporabljajo tudi za stereotaktično fokusirano frakcionirano radioterapijo, in kakor gama nož, za radiokirurške posege, možno pa je tudi radiokirurško zdravljenje zunajlobanjskih sprememb (21).

Najnovejša različica linearnih pospeševalnikov je robotizirani nož (angl. *Cyber knife*). To je robotski radiokirurški sistem, ki je računalniško voden s pomočjo globinske slike. Za njegovo delovanje je potrebna interakcija med avtomatskim vodilom, slikovnim sistemom in linearnim pospeševalnikom. Sistem za vode-



Slika 6. Stereotaktični okvir s štirimi vodili za vijake (puščica) in lokalizacijsko kocko, ki se namesti na bolnikovo glavo pred slikanjem z računalniško tomografijo.

nje vključuje enoto za slikovno diagnostiko z žarki x, naprava za aplikacijo sevanja pa je linearni pospeševalnik, ki je nameščen na robotski roki. Zaradi posebnega sistema za vodenje robotske roke med obsevanjem pri robotiziranem nožu rigidne učvrstitve na

stereotaktični okvir (kakor pri obsevanju z linearnim pospeševalnikom) niso potrebne. Položaj bolnika med zdravljenjem je zato nekoliko udobnejši kot pri gama nožu ali linearnem pospeševalniku. Obsevanje traja od 30 do 90 minut, odvisno od vrste tumorja. Navadno je zaključeno v eni seansi, včasih pa bolnik lahko prejme tudi do pet obsevanj. Z robotiziranim nožem lahko poleg znotrajlobanjskih tumorjev obsevamo tudi druge organe: pljuča, jetra, prostato, ledvice in trebušno slinavko. Prednost robotiziranega noža je, da lahko zdravimo tudi tumorje, ki so respiratorno pomični (slika 6, slika 7) (22).

ZAKLJUČEK

Radiokirurgija je poleg nevrokirurgije privlačna možnost sekundarnega zdravljenja številnih znotrajlobanjskih sprememb, kot primarno zdravljenje pa je primerna predvsem pri globokih, kirurško nedostopnih ali multiplih spremembah, pri katerih konvencionalne oblike radioterapije (obsevanje celotne glave) zaradi večje obsevalne poškodbe tkiva niso tako primerne. Mednje sodijo arteriovenske malformacije, vestibularni švanomi, meningiomi, nekateri izbrani primarni možganski tumorji in možganske metastaze.



Slika 7. Nastavljanje stereotaktičnega okvira in aplikacija lokalne anestezije pred namestitvijo vijakov skozi kožo v lobanjsko kost.

Število metastaz, ki jih lahko zdravimo z radiokirurgijo, je do 5 oz. do skupnega premera 3,5 cm. Uporaba pri zdravljenju epilepsije in nekaterih motnjah gibanja in obnašanja je omejena samo na nekaj centrov po svetu. Radiokirurško zdravljenje sprememb zahteva izbor visoko energijskih žarkov za obsevanje, način aplikacije doze in njeno konformacijo na tarčni volumen z ohranitvijo okoliškega tkiva (17, 18, 23).

Radiokirurško tehniko lahko uporabljamo kot samostojno obliko zdravljenja, če volumen spremembe ni prevelik, in kot del kombini-

ranega zdravljenja s kirurško odstranitvijo ali znotrajžilnimi posegi. Kombinacija visokoločljivostne slikovne diagnostike, zmogljivih računalnikov, robotskih sistemov, obsevalnih tehnik in novih pridobitev v radiobioloških raziskavah omogoča dober uspeh zdravljenja (23, 24). Poleg zdravljenja znotrajlobanjskih sprememb se radiokirurgija uspešno uporablja tudi v kombinaciji s sistemsko terapijo pri razširjenih rakavih obolenjih, kot lokalna ablativna terapija s stereotaktičnim obsevanjem zasevkov v pljučih, jetrih in hrbtenici (1, 25).

LITERATURA

1. Rahman M, Murad GJ, Bova F, et al. Stereotactic radiosurgery and the linear accelerator: accelerating electrons in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2009; 27: E13.
2. Noda SE, Lautenschlaeger T, Siedow MR, et al. Technological advances in radiation oncology for central nervous system tumors. *Semin Radiat Oncol*. 2009; 19: 179–86.
3. Schulder M, Loeffler JS, Howes AE, et al. Historical vignette: The radium bomb: Harvey Cushing and the interstitial irradiation of gliomas. *J Neurosurg*. 1996; 84: 530–2.
4. Vitaz TW, Warnke PC, Tabar V, et al. Brachytherapy for brain tumors. *J Neurooncol*. 2005; 73: 71–86.
5. Fabrini MG, Perrone F, De Franco L, et al. Perioperative high-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent malignant gliomas. *Strahlenther Onkol*. 2009; 185: 524–9.
6. Vitaz TW, Warnke PC, Tabar V, et al. Brachytherapy for brain tumors. *J Neurooncol*. 2005; 73: 71–86.
7. Kreth FW, Faist M, Rossner R, et al. The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. *Radiother Oncol*. 1997; 43: 253–60.
8. Wowra B, Schmitt HP, Sturm V. Incidence of late radiation necrosis with transient mass effect after interstitial low dose rate radiotherapy for cerebral gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989; 99: 104–8.
9. Weil MD. Stereotactic radiosurgery for brain tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001; 15: 1017–26.
10. Plowman PN. Stereotactic intracranial radiotherapy/radiosurgery has come of age. *J R Coll Physicians Lond*. 2000; 34: 273–81.
11. Debus J, Pirzkall A, Schlegel W, et al. Stereotactic one-time irradiation (radiosurgery). The methods, indications and results. *Strahlenther Onkol*. 1999; 175: 47–56.
12. Weil MD. Advances in stereotactic radiosurgery for brain neoplasms. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001; 1: 233–7.
13. Khuntia D, Tomé WA, Mehta MP. Radiation techniques in neuro-oncology. *Neurotherapeutics*. 2009; 6: 487–99.
14. Sahgal A, Ma L, Chang E, et al. Advances in technology for intracranial stereotactic radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat*. 2009; 8: 271–80.
15. Yu C, Shepard D. Treatment planning for stereotactic radiosurgery with photon beams. *Technol Cancer Res Treat*. 2003; 2: 93–104.
16. Lefaucheur JP. Treatment of Parkinson's disease by cortical stimulation. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9: 1755–71.
17. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. The application of stereotactic radiosurgery to disorders of the brain. *Neurosurgery*. 2008; 62: 707–20.
18. Friehs GM, Park MC, Goldman MA, et al. Stereotactic radiosurgery for functional disorders. *Neurosurg Focus*. 2007; 23: E3.
19. Vachhrajani S, Fawaz C, Mathieu D, et al. Complications of Gamma Knife surgery: an early report from 2 Canadian centers. *J Neurosurg*. 2008; 109: 2–7.
20. Vesper J, Bölke B, Wille C, et al. Current concepts in stereotactic radiosurgery – a neurosurgical and radiooncological point of view. *Eur J Med Res*. 2009; 14: 93–101.

21. Shields CB, Guan YT, Almond PR, et al. Radioneurosurgery using the LINAC scalpel: technique, indications, and literature review. *J Ky Med Assoc.* 1993; 91: 276-83.
22. Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, et al. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997; 69: 124-8.
23. Song DY, Kavanagh BD, Benedict SH, et al. Stereotactic body radiation therapy. Rationale, techniques, applications, and optimization. *Oncology.* 2004; 18: 1419-30, 1432, 1435, 1436.
24. Lo SS, Fakiris AJ, Teh BS, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9: 621-35.
25. Rubin P, Brasacchio R, Katz A. Solitary metastases: illusion versus reality. *Semin Radiat Oncol.* 2006; 16: 120-30.

Prispelo 24. 11. 2009