

Možnosti stereotaktického ozáření páteře a míchy přístrojem CyberKnife

Jakub Cvek, Lukáš Knybel, Břetislav Otáhal, David Feltl

Onkologická klinika, FN Ostrava

Benigní a maligní nádory v oblasti páteře a míchy patří mezi časté nálezy a jsou příčinou výrazné morbidity (bolest a neurologický deficit), která výrazným způsobem zhoršuje kvalitu života. Incidence metastatického postižení skeletu je v ČR asi 6 500 každý rok a s ohledem na delší přežívání než v případě viscerálních metastáz se jedná o značný medicínský problém. Léčba páteřních tumorů je obvykle řešena multidisciplinárně. V některých případech je možná kompletní resekce, někdy je nutno se spokojit s dekompresí. Konvenční zevní radioterapie je často limitována toleranční dávkou míchy, což může vést k nedostatečné lokální kontrole. Stereotaktická radiochirurgie (SRS-stereotactic radiosurgery) přístrojem Cyberknife se od zevní frakcionované radioterapie odlišuje použitím mnoha konvergentních polí, které umožňují dodat vysokou dávku záření do cílového objemu za současného chránění okolních struktur. SRS je relativně dlouhou dobu používána intrakraniálně, kdy je jednorázově aplikována vysoká dávka záření (řádově desítky Gy). V extrakraniálních lokalizacích se ukazuje jako výhodnější použití několika málo frakcí (2–5), a proto se pojem radiochirurgie ukazuje jako nepřiliš vhodný. V anglicky psané literatuře je pojem SBRT (Stereotactic body radiotherapy) stále častěji nahrazován termínem stereotaktická ablativní radioterapie (Stereotactic Ablative Body Radiotherapy – SABR), který velmi dobře popisuje pravou podstatu této metody.

Klíčová slova: SBRT, radiochirurgie, spinální nádory.

Stereotactic irradiation of the spine and spinal cord using the CyberKnife system

Benign and malignant tumours of the spine and spinal cord are frequent findings and cause major morbidity (pain and neurological deficit) which significantly impairs the quality of life. The incidence of metastatic skeletal disease is approximately 6,500 new cases per year in the Czech Republic and, given a longer survival rate than that observed in the case of visceral metastases, it poses a major health problem. The treatment for spinal tumours usually requires a multidisciplinary approach. In some cases, a complete removal is possible whereas sometimes decompression is all that can be done. Conventional external radiotherapy is commonly limited by the tolerance dose of the spinal cord, which may result in inadequate local control. Stereotactic radiosurgery (SRS) using the CyberKnife system is distinguished from external fractionated radiotherapy by the use of multiple convergent fields which allow delivery of a high dose of radiation to the target volume while sparing the surrounding structures. Intracranial SRS has been used for a relatively long time with a single high dose of radiation being delivered (in the order of tens of Gy). In extracranial sites, the use of a few fractions (2–5) has been shown as more convenient which is why the term radiosurgery has proved as not quite adequate. In the English literature, the term SBRT (Stereotactic body radiotherapy) is being increasingly replaced by the term Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) which accurately reflects the true nature of this method.

Key words: SBRT, radiosurgery, spinal tumours.

Onkologie 2011; 5(2): 83–86

Úvod

CyberKnife je robotický ozařovač pro stereotaktickou ablativní radioterapii (SABR) se submilimetrovou přesností dodání dávky do cílového objemu, tedy ozařované oblasti. Přístroj nám umožňuje dodat do cílového objemu několikanásobně vyšší dávku v jedné frakci, než u konvenční radioterapie, za současného chránění okolní tkáně. Léčba je neinvazivní a umožňuje ozáření několika ložisek najednou. Aplikuje se zpravidla v jedné až pěti frakcích.

Základním prvkem tohoto přístroje je robotické rameno nesoucí lineární urychlovač. Obdobné rameno nese ozařovací lůžko pacienta a umožňuje nastavování a následné upravování polohy pacienta přímo z ovladovny. Můžeme hovořit o 6D polohování pacienta, jelikož robotické rameno umožňuje jak klasický pohyb v osách x, y, z, tak ve 3 dalších rotacích.

CyberKnife má na výběr přes 3 000 poloh, kde se zastaví. Tato místa na sférické ploše kolem pacienta nazýváme uzly. Z každého uzlu může robot „zamířit“ do požadované oblasti, kdy rozsah ozáření je dán velikostí kolimátoru. Máme na výběr 12 různých průměrů kolimátorů od 5 mm po 6 cm. Používají se kolimátory fixní, válce ze slitin těžkých kovů, nebo kolimátor Iris s proměnlivou aperturou. Zatímco fixní kolimátory si robot musí během léčby několikrát vyměnit, kolimátor Iris umožňuje změnu velikosti ozařovacího pole během léčby. Jeho funkce se dá přirovnat k funkci clony fotoaparátu.

Během léčby je používáno několik podsystémů, které umožňují precizní doručení dávky. Stěžejním z nich jsou 2 diagnostické rentgenky zavěšené u stropu ozařovny, které pořizují snímky pacienta v oblasti tumoru v úhlu 45° zleva a zprava. Snímky jsou okamžitě zpracovány podlaho-

vými detektory (flat panely) a přeneseny na monitor počítače řídícího léčbu, kde se porovnávají se snímky, které jsou vygenerované z plánovacího CT vyšetření. Četnost pořizování snímků závisí mimo jiné na „stabilitě“ polohy ložiska během léčby. Dalším neméně důležitým podsystémem je sledování dýchacích pohybů pacienta u ložisek, jejichž polohu tyto pohyby ovlivňují. Na začátku léčby je vytvořen tzv. korelační model dýchacího cyklu. V různých fázích dýchacího cyklu se pořizují rtg snímky a zaznamenává poloha ozařovaného ložiska. Přístroj tak „předpovídá“ polohu tumoru a během ozařování pohyb přístroje kopíruje pohyb tumoru v pacientově těle. Pro zjednodušení můžeme zmínit, že celý program má kořeny v armádním průmyslu a je založen na principu navádění raket na cíl.

Samotné léčbě předchází několik úkonů, které se zpravidla neliší od přípravy pro kon-

venční radioterapii. Pacient musí na plánovací CT vyšetření. Do jednotlivých řezů lékař zakreslí cílový objem a okolní zdravou tkáň. Často se CT kombinuje s MRI, výjimečně s PET a obrazy se fúzuji. Fyzik na základě těchto informací vytvoří ozařovací plán. Dávka je obvykle předepisována na referenční izodózu tak, aby bylo zajištěno alespoň 95% pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou. V oblasti hlavy a v okolí páteře nám k orientaci v těle zpravidla postačují kostěné struktury. V případech, kdy je oblast páteře významným způsobem dekonfigurována po chirurgických intervencích, je vhodné do měkkých tkání (např. paravertebrálního svalstva), které nejsou rtg kontrastní, vpravit zlatá zrna – kontrastní markery, ještě před plánovacím CT vyšetřením. Cyberknife je v drtivé většině neinvazivní, nicméně v nutných případech umožňuje i použití po invazivně zavedených markerech. Ideální počet je 4–5 zrn pro přesný výpočet orientace ložiska. Systém pak zaměřuje tyto zrna na rtg snímcích během léčby.

V případě, že pohyb ložiska či celého pacienta překročí limity, které dokáže systém sám korelovat, dojde k okamžitému přerušení ozařování a ke korekci polohy pacienta. Celý přístroj obsahuje mnoho prvků, které hlídají přesnost dodání dávky, ale také kontrolují správnou funkci přístroje a bezpečnost pacienta při výkonu. K poslednímu zmíněnému slouží série dotykových senzorů chránící pacienta před kontaktem s robotem. Výsledkem je ozařené ložisko ablativní dávkou, se submilimetrovou přesností a současně je chráněná okolní zdravá tkáň.

Nádory míchy patří mezi vzácné nádory a mohou být primární nebo sekundární. Tyto nádory jsou děleny podle vztahu k ochranným obalům míchy. Intramedulární tumory vycházejí z vlastní tkáně míchy, extramedulární intradurální tumory pak pocházejí z pojivové tkáně nebo krevních cév. Extradurální jsou v drtivé většině metastatické, může se ale jednat i o primární léze vycházející z obratlových těl.

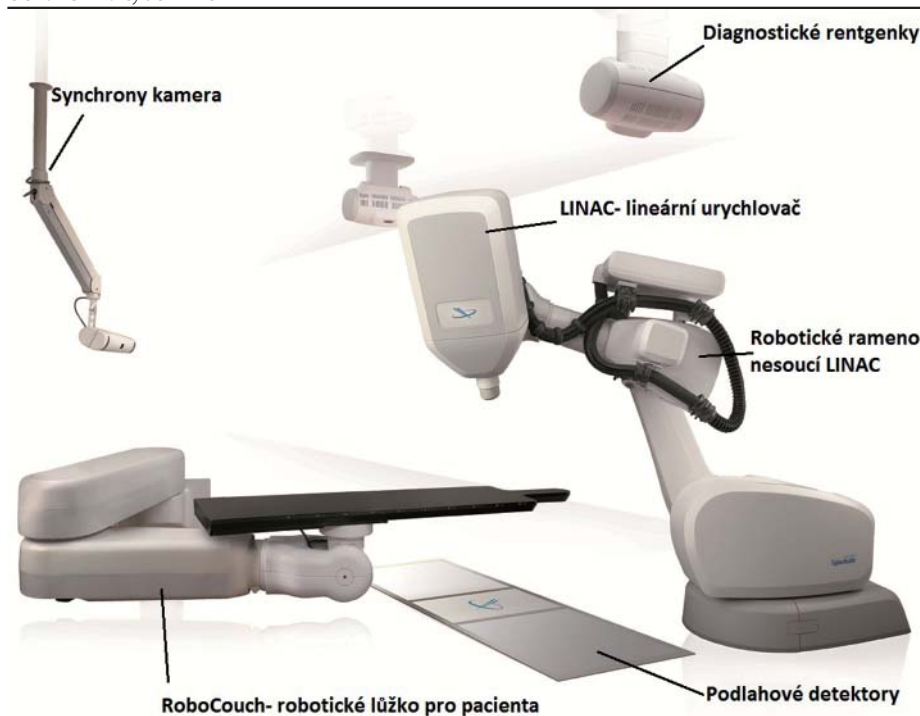
Nádory páteře a míchy INTRAMEDULÁRNÍ

- astrocytomy
- oligodendrogliomy
- ependymomy
- teratomy
- hemangiomy
- vaskulární malformace

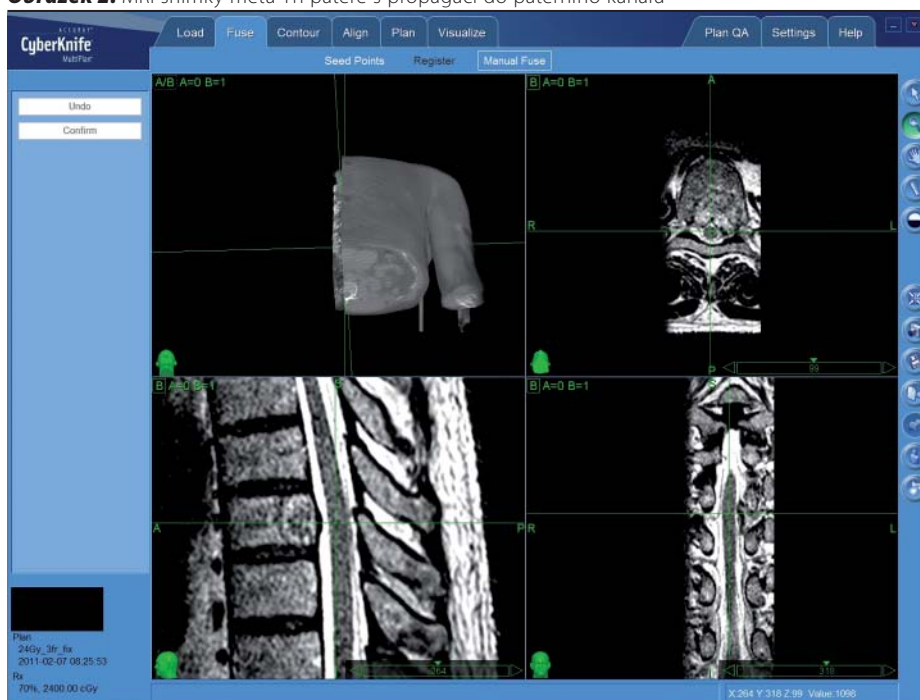
INTRADURÁLNÍ (EXTRAMEDULÁRNÍ)

- ependymomy
- meningeomy
- hemangiomy

Obrázek 1. CyberKnife



Obrázek 2. MRI snímky meta Th páteře s propagací do páteřního kanálu



- neurofibromy
- Nerve sheath tumory

EXTRADURÁLNÍ

- metastatické
- hemangioblastomy
- lipomy
- meningeomy
- chondromy (chondrosarkomy)
- chordomy
- lymfomy

- nerve sheath tumory
- neuroblastomy

1) CyberKnife pro léčbu extradurálních lézí

V těchto případech dochází k útlaku durálního vaku a míchy zepředu, subarachnoidální prostor je obliterován a zapříčiňuje myelografický blok. Chirurgická léčba může spočívat v kompletní resekci nádorové masy s následnou stabilizací páteře, často je však nutno se spoko-

jit s dekompresní laminektomií. Využití zevní radioterapie spolu s bisfosfonáty je velmi časté, zejména v případě metastatického postižení, nicméně lokální kontrola je někdy nedostatečná vlivem nízké dávky záření, kterou limituje tolerance míchy. SABR je tak další významnou součástí multimodální strategie (4).

Hlavním cílem SABR je v těchto případech ústup algického syndromu a zlepšení kvality života (5). Je-li potřeba snížit kompresi míchy, je nutno indikovat zejména dekompresní operaci, analgezie lze jistě dosáhnout i jinými prostředky, ale výhodou SABR je dlouhodobá lokální kontrola, která omezuje algický syndrom i neurologický deficit. Výhodou je i možnost použití po předchozí radioterapii anebo chirurgické léčbě. Protože je používáno ablativních dávek záření, je možno očekávat dobrou lokální kontrolu i u radiorezistentních tumorů (karcinom ledviny, melanom atd.). Dávka záření se pohybuje kolem 24 Gy a je aplikována obvykle ve 3 frakcích, pokud jsou anatomické poměry příznivé, lze někdy provést i jednorázové ozáření (3).

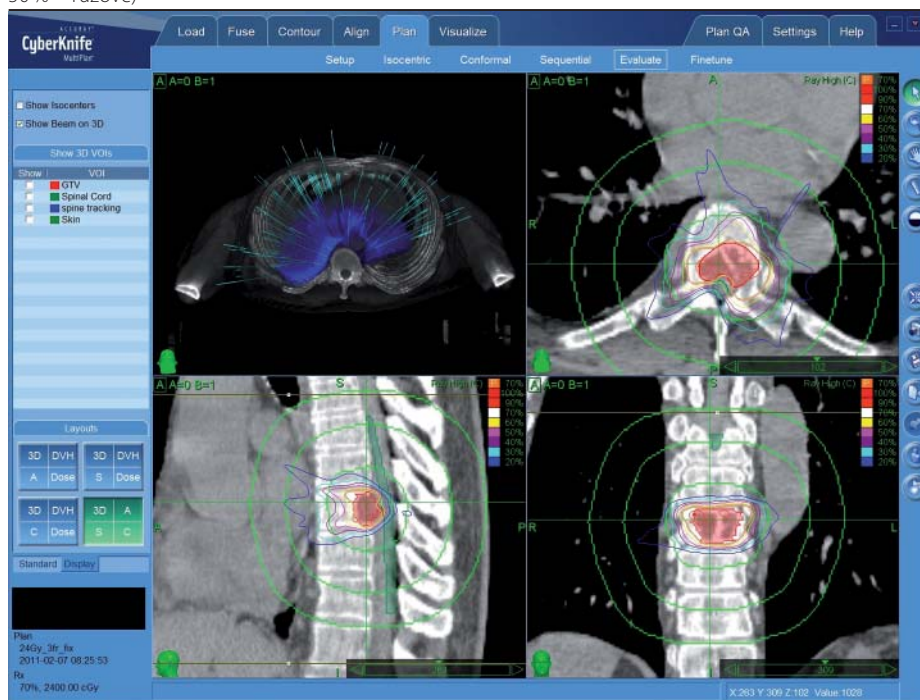
Léčba je tolerována velmi dobře, akutní toxicita je minimální. Preventivně bývají aplikovány kortikoidy. Mezi pozdní nežádoucí účinky patří zlomeniny obratlového těla (1–2%), teoreticky se může vyskytnout myelopatie, ale při precizním plánování a provedení léčby je mícha chráněna velmi účinně (2).

2) CyberKnife pro léčbu intradurálních extramedulárních lézí

Intradurální extramedulární expanze vyčlují a komprimují míchu v durálním vaku z laterální strany. Léčebnou metodou volby je mikrochirurgická excize, která je většinou vedena cestou laminektomie, u dětí pak zadní laminotomie. Protože se většinou jedná o expanze bez infiltrativního růstu, je možná radikální resekce, která zajišťuje dlouholetou lokální kontrolu až 95 % a je tedy vyšší než v případě intrakraniálních. Mezi rizikové faktory pro vznik recidivy po operačním výkonu patří kromě subtotální resekce také mladší věk, lokalizace ventrálně, extradurální propagace, kalcifikace a neurofibromatóza II. V případě recidivy je chirurgická léčba stejně jako v případech vícečetných lézí velmi riziková a je výhodnější volit SABR (1).

Hlavním cílem SABR je zastavení růstu expanze a zlepšení nebo alespoň zastavení zhoršování neurologické symptomatologie. Ústup algického syndromu, který se vyskytuje v 53–78 % případů, lze očekávat až s delším časovým odstupem (až 1 rok), ale je zpravidla trvalý. Velmi

Obrázek 3. 3D zobrazení ozařovacích polí a izodózní plán (24 Gy/3 frakce, referenční izodóza – oranžově, 50 % – růžově)



Obrázek 4. MRI snímky hemangioblastomu v Th segmentu míchy (VHL-von Hippel Lindau syndrom)



často funkční zlepšení nekoreluje s regresí tumoru na CT či MRI. SABR rovněž umožňuje ústup kořenového syndromu, avšak ovlivnění senzoryckého deficitu se ukazuje jako nesignifikantní. Dávky záření se obvykle pohybují v intervalu 16–30 Gy a jsou aplikovány v 1–5 frakcích, dle velikosti expanze a její vzdálenosti od míchy. K omezení potenciálního zvětšení expanze během několika málo týdnů po ozáření je vhodné aplikovat malou dávku kortikoidů. V případě selhání SABR je možno opět zvážit neurochirurgickou inter-

venci a dle dosud publikovaných údajů nelze předpokládat vyšší procento peroperačních či pooperačních komplikací (1).

Míšní schwannomy zahrnují celou 1/3 všech míšních tumorů a jsou z nich proto nejčastější. Vyrůstají typicky v oblasti zadního kořene, tedy posteriolaterálně.

Míšní meningeomy vykazují menší incidenci než intrakraniální v poměru cca 1 : 10, nicméně patří mezi nejčastější míšní léze (25%). Většina míšních meningeomů vyrůstá z boční stěny

Obrázek 5. 3D zobrazení ozařovacích polí a izodózní plán (25 Gy/5 frakcí, referenční izodóza – oranžově, 50 % – růžově)



kanálu, ale neobvyklý není ani růst z přední části, a pak přestavuje pro neurochirurgy opravdovou výzvu (1).

Míšní neurofibromy jsou benigní tumory nervové pochvy, které obsahují axony, schwannovy buňky, fibroblasty a extracelulární matrix včetně kolagenních vláken. Mohou vyrůstat z periferní nebo míšní části kořene a jsou často součástí neurofibromatózy I. Zahrnují cca 3,5 % míšních tumorů, ale méně než 2 % jsou symptomatická. V literatuře je často popisována malá korelace mezi dobrou lokální kontrolou a ústupem neurologické symptomatologie, zejména bolesti. To nejspíš souvisí s „mikroinfiltrativním“ růstem podél kořene nervu, a proto ani mikro-neurochirurgická ani SABR není efektivní (1).

3) CyberKnife pro léčbu intramedulárních lézí

95 % všech tumorů v této lokalitě tvoří astrocytomy a ependymomy a léčebnou metodou volby je mikrochirurgická resekce, která nebyla před rokem 1940 možná pro absenci bipolárních koagulatorů. V současné době je rutinně používána technika CUSA (Cavitron ultrasonic surgical aspiration). Radikální resekce ependymomů je zpravidla úspěšnější ve srovnání s astrocytomy, kdy je zapotřebí provést myelotomii ve střední čáře. V případě recidivy je možno zvážit druhou operaci, při kontraindikaci má pak své místo SABR stejně jako v případě primárně inoperabilního nálezu. S ohledem na velmi intimní vztah k míše je nutno volit méně agresivní frakcionační

režimy rozdělené do více frakcí. Typické dávky jsou pak v intervalu 20–25 Gy a jsou aplikovány ve 3 až 5 frakcích. Optimální frakcionační režimy nebyly s ohledem na malou incidenci jednotlivých lézí dosud nalezeny.

Závěr

Stereotaktická ablativní radioterapie pomocí přístroje Cyberknife je nová metoda, která vybranému spektru nemocných může pomoci k dlouhodobé lokální kontrole. Základní modalitou zůstává chirurgická intervence, a proto indikace stereotaxe musí být v souladu s názorem neurochirurgů (1).

Literatura

1. Ryu SI, Chang SD, Kim DH, Murphy MJ, Le Q, Martin DP, Adler Jr. JR. Image-guided hypo-fractionated stereotactic radiosurgery to spinal lesions. *Neurosurgery* 2001; 49(4): 838–846.
2. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Kalnicki S, Welch WC. Feasibility of frameless single-fraction stereotactic radiosurgery for spinal lesions. *Neurosurgical Focus*, 13(4): e2, October 2002.
3. Gerszten PC, Welch PC. CyberKnife radiosurgery for metastatic spine tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2004; 15(4): 491–501.
4. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine*, 2007; 32: 193–199.
5. Degen J, Gagnon G, Voyadzis JM, McCrae D, Lundsten M, Molzahn I, Dieterich S, Henderson FC. CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors controls pain and maintains quality of life. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 2005; 2: 540–549.

MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D.

Onkologická klinika, FN Ostrava

17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava-Poruba

jakub.cvek@fnspo.cz