



Radioterapija postoperativnih glioblastoma i verifikacija tretmana savremenim radioterapijskim tehnikama

Enis Tinjak¹, Velda Smajlbegović¹, Mirjana Ristanić¹, Mirza Jačević².

¹Klinika za onkologiju i radioterapiju KCUS

²Fakultet zdravstvenih studija Univerziteta u Sarajevu (student)

Corresponding author: Enis Tinjak, Klinika za onkologiju i radioterapiju KCUS, Bolnička 25, 71000 Sarajevo,

Email: t-enis@hotmail.com

Abstract

Purpose: To present the importance and severity of the issue in patients with glioblastoma through median and over all survival. To highlight new achievements in modern radiotherapy as one of the modes of treatment for glioblastoma, and advanced techniques of delivery and treatment verification.

Methods: As a material and methods for the preparation of this review article, articles were used choosing systematically on internet science databases.

Results: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common malignant tumor of the brain, which is ultimately a fatal disease, with median survival of 16.6 months and 2 years of survival of 26,5%, and total five-year survival is about 4%.

The clear benefits of survival have been demonstrated by the use of postoperative radiotherapy (RT) prescribed at dose of 50 to 60 Gy. Attempts to escalate doses over 60 Gy lead to increased toxicity, without additional survival benefits. The current standard treatment involves the simultaneous application of chemotherapy and radiotherapy to 60Gy / 2Gy daily for 30 days, IMRT or VMAT techniques, followed by adjuvant treatment of temozolomide for 6 months. Hypofractionated RT is associated with a small effect on total survival, it can be applied to recurrent glioblastoma. Stereotactic radiosurgery is an effective therapy for relapsed GBM, but is usually associated with a significant toxicity, and is applied after assessment of the patient's general condition and performances.

Conclusion: Although glioblastoma is ultimately a fatal disease, the studies have shown respectable results in postoperative treatment with a combination of chemotherapy and radiotherapy, using modern techniques to deliver and treatment verification.

Key words: Radiotherapy, Glioblastoma, Modern radiotherapy techniques.

Apstrakt

Cilji: Prikazati važnost i ozbiljnost problema kod pacijenata oboljelih od glioblastoma kroz srednje i ukupno preživljenje. Istaknuti nova dostignuća u radioterapiji kao jednom od modaliteta liječenja glioblastoma, te napredne tehnike isporuke i verifikacije tretmana.

Metode: Kao materijal i metode za izradu ovoga preglednog članka koristili su se članci sistematskim odabirom na internet naučnim bazama.

Rezultati: Glioblastom multiforme (GBM) je najčešći maligni tumor mozga koji je u konačnici fatalna bolest, sa medijanom preživljavanja od 16,6 mjeseci i 2 godine preživljavanja od 34%, a ukupno petogodišnje preživljavanje je oko 4%.

Jasne prednosti preživljavanja pokazale su se primjenom postoperativne radioterapije (RT) propisanom dozom od 50 do 60 Gy. Pokušaji eskalacije doze preko 60 Gy dovode do povećane toksičnosti, bez dodatne koristi za preživljavanje. Trenutni standardni tretman podrazumijeva istovremenu primjenu hemoterapije i radioterapije do 60Gy/ 2Gy dnevno u toku 30 dana, IMRT ili VMAT tehnikom, nakon čega slijedi adjuvantno liječenje temozolomidom tokom 6 mjeseci. Hipofrakcionirana RT je povezana sa malim učinkom na ukupno preživljavanje, može se primjenjivati kod rekurentnog glioblastoma. Stereotaktička radiobirurģija i radioterapija su efikasne terapije za relapsirani GBM, ali su obično povezane sa značajnom toksičnošću, te se primjenjuju nakon procjene općeg stanja pacijenta.

Zaključak: Iako je glioblastom u konačnici fatalna bolest studije su pokazale respektabilne rezultate u postoperativnom liječenju kombinacijom hemoterapije i radioterapije, primjenom modernih tehnika isporuke i verifikacije tretmana.

Ključne riječi: Radioterapija, glioblastom, savremene tehnike radioterapije.



Uvod

Ovaj pregledni članak ima za cilj prikazati unaprijeđenja i kontroverze povezane sa radioterapijom u tretmanu glioblastoma, uključujući tretman starijih pacijenata koji predstavljaju fragilnu i krhku populaciju, reiradijaciju sa hemoterapijom, te najnovije modalitete imidžinga koji omogućavaju precizniju delineaciju volumena povećavajući efekat samoga tretmana.

Radioterapija je medicinska disciplina koja se zasniva na primjeni jonizirajućeg zračenja u liječenju malignih bolesti i njenih simptoma. Primjenjuje se najčešće kao jedan od komplementarnih terapijskih modaliteta u okviru multidisciplinarnog liječenja malignih bolesti pa se u tom kontekstu naziva i radijaciona onkologija. Njezina primjena je moguća i u terapiji pojedinih nemalighnih bolesti.

Cilj radioterapije jeste da se pomoću savremenih radioterapijskih aparata i tehnika zračenja veoma precizno isporuči terapijska doza na tumorski volumen, a da se pri tome zaštite okolni zdravi organi od rizika. (1)

Gliomi su najčešći oblici tumora centralnog nervnog sistema. Riječ je o različitim vrstama tumora mozga koji potječu iz glija ćelija te ih možemo podijeliti na astrocitome, oligodendrogliome, ependimome te miješane gliome (American Brain Tumor Association, 2014). (2)

U ovom radu fokus je na najzloćudnijem predstavniku astrocitoma, glioblastomu, poznatom kao stupanj IV astrocitoma ili Glioblastoma multiforme (GBM). Riječ je o malignom, invazivnom i agresivno rastućem tumoru mozga koji čini više od 51% ukupnih glioma.

Glioblastom predstavlja najčešći primarni maligni tumor mozga kod odraslih i čini oko 12-15% svih malignih intrakranijalnih neoplazmi i 60-75% svih astrocitnih tumora.

Incidenca ovog tumora je cca 3 na 100 000 stanovnika godišnje u Evropi (Adamson, 2009). Srednja dužina preživljavanja je 12-18 mjeseci, u zavisnosti od prognostičkih parametara, a stopa petogodišnjeg preživljavanja oko 4%.

Primarni oblik javlja se najčešće u muškaraca iznad 62 godine, a sekundarni oblik češći je u žena iznad 45 godina starosti.

I pored agresivne hirurške resekcije sa preoperativnim i postoperativnim neuroimidžingom, te uz pratnju savremenih dostignuća u radioterapiji i hemoterapiji, prognoze za pacijente sa GBM-om nisu još uvijek obećavajuće. (3)

Materijal i metode

Kao materijal i metode za izradu ovog preglednog članka koristili su se članci sistematskim odabirom na internet naučnim bazama PubMed, Medline, Radiation Oncology žurnali objavljeni na engleskom jeziku.

Ključne riječi za pretragu: Radioterapija, Glioblastomi, IMRT i VMAT glioblastoma, SRS i hipofrakcioniranje, nove tehnike imidžinga u radioterapiji GBM-a.

U praćenju su uključeni pacijenti starosne dobi do 70 godina sa novonastalim i recidivirajućim postoperativnim glioblastomima. Cilj prikaza jeste vrijeme progresije bolesti nakon primjenjene konkomitantne hemoradioterapije, toksični efekti radioterapije, te stopama srednjeg i ukupnog preživljenja primjenom različitih tehnika radioterapije u tretmanu glioblastoma.

Ovaj pregledni članak sadržava 15 radova u kojima su analizirane studije slučaja, pregledni članci, doktorske disertacije. U prikazivanju podataka nisu korišteni apstrakti preuzetih članaka. Podaci su analizirani retrospektivno i prospektivno iz objava u periodu od 2005. do 2018. godine.

Radioterapija multififormnog glioblastoma

GBM predstavlja najagresivniji maligni gliom sa medijanom preživljenja od 6 mjeseci nakon samo hirurške resekcije i oko 14-17 mjeseci kod pacijenata koji su liječeni sa konkomitantnim hemoradioterapijskim modalitetom tretmana. Radioterapija je već dugo standard za adjuvantni pristup liječenja glioblastoma, a ostaje i kao primarni modalitet liječenja kod neoperabilnih glioblastoma. (4,5)

Savremeni je standard za tretman pacijenata starosti do 70 godina sa dobrim statusom performansi kod novodijagnostikovanog GBM-a uz maksimalno sigurnu resekciju, praćenu sa 6 sedmica kursa radioterapije od 60 Gy u 30 frakcija sa konkomitantnom adjuvantnom hemoterapijom temozolomidom. Čak i sa ovim poboljšanim pristupom, najnovije prospektivne studije demonstriraju minimalne prognoze GBM



sa medijanom preživljenja od 16,6 mjeseci i samo 34% pacijenata živih u 2 godine. (6)

Evolucija radioterapijskih tehnika

Decenijama je morbiditet i mortalitet povezan sa neurohiruskim intervencijama glioblastoma umanjen zahvaljujući napretku imidžinga i neurohiruskih tehnika. Sličan napredak je učinjen u polju radijacijske onkologije. Ranih 1940-tih kliničari su rutinski koristili radioterapiju u tretiranju tumora.

Inicijalno se koristilo kilovoltažno x-zračenje, a već 1960-tih tretman se obavljao megavoltažnim x-zracima ili Co60- γ zracima na cijeli mozak sa dozom od 45 do 60 Gy. Od 1970-tih počinju se primjenjivati sofisticirane tehnike u radioterapiji koje su pomjerile zračenje cijelog mozga. Počele su se koristiti tehnike u dvije faze, početna faza radioterapije cijelog mozga od 30 do 46 Gy, a nakon toga praćena „boost“ fazom na ležište tumora dozom od 20 do 30 Gy.

Gzell i sar. u svom članku prikazuju da se u današnje vrijeme primjena doze od 50 do 60 Gy povezuje sa poboljšanjem u ukupnom preživljenju za razliku od primjene doze manje od 45 Gy. Studije pokazuju da je primjena doze od 60 Gy povezana sa 2,3 puta dužim preživljenjem u poređenju sa pacijentima koji nisu primili radioterapiju. Doza od 55 Gy povezana je sa dupliranjem vremena preživljenja i doza od 50 Gy je povezana sa 1,6 puta dužim očekivanim produženjem života u poređenju sa pacijentima koji nisu tretirani radioterapijom. Pacijenti koji su imali najbolju suportivnu njegu poslije hirurgije imali su medijan preživljenja od 14 sedmica za razliku od 35 sedmica za pacijente koji su primili adjuvantnu radioterapiju na cijeli mozak dozom od 50 do 60 Gy. Ovo povećanje u preživljenju nije signifikantno pvezano sa povećanjem toksičnosti terapije.

Najčešća tumorska doza je 60 Gy u dnevnim frakcijama od 1,8-2,0 Gy uz redukciju volumena u zadnjoj fazi zračenja, nakon ordiniranih 50 Gy (engl. „boost“).

Kod starijih bolesnika se nekad upotrebljava hipofrakcionirani model zračenja, tipičnih doza od 34 Gy u 10 frakcija ili 42,5 Gy u 18 frakcija. Povećanje doze preko 60 Gy povezuje se sa povećanjem toksičnosti terapije. (7)

S obzirom da se recidiv javlja sa prethodno iradiranim mozgom, reiradijacija sa širokim marginama bi mogla uzrokovati rizični toksicitet.

Zbog toga, u pojedinim slučajevima, sa općim dobrim stanjem i performansama pacijenta, reiradijaciju je moguće sprovesti tehnikom SRS ili SFRT konkomitantno sa hemoterapijom.

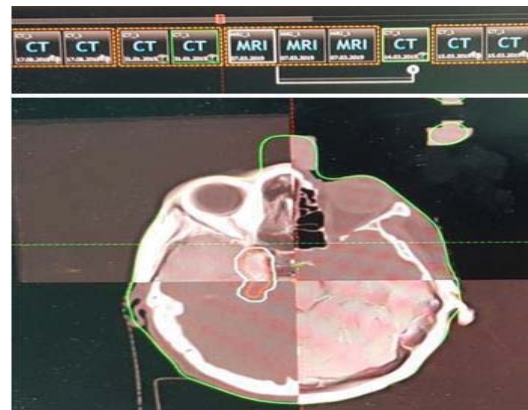
Uloga imidžinga u planiranju radioterapije

Za vrijeme 1970-tih i 80-tih kompjuterizirana tomografija (CT) počela se inkorporirati u planiranje radioterapije prilikom tačnog određivanja i definiranja ciljnog volumena i organa u riziku. Sredinom 1980-tih imidžing magnetnom rezonancom (MRI) počeo se primjenjivati u planiranju radioterapije. (7)

Standardne sekvence T1-weighed i T2-weighted sa gadolinijum kontrastom se fuziraju sa snimcima radioterapijskog CT simulatora u planiranju radioterapije i omogućavaju bolje definisanje ciljnog volumena. Radiološka dijagnoza se postavlja nakon: detekcije lezije, određivanja lokalizacije i broja lezija, detekcije intenziteta signala (IS) prije i nakon primjene kontrastnog sredstva, kao i prisustva perilezionog edema i kompresivnog (mas) efekta patološke promjene.

Na konvencionalnom MRI glioblastom se prikazuje kao izrazito nehomogena, infiltrativna lezija sa fokusima cističnih formacija, nekroze i hemoragije.

Pored standardnih sekvenci izuzetnu ulogu u preciznom definisanju targeta imaju i sekvence: Diffusion-Weighted Imaging, Susceptibility-Weighted Imaging, Funkcionalni MRI, MR spektroskopija, Diffusion-Tensor Imaging.



Slika 2. Fuzija snimka CT simulatora i dijagnostičkog MRI u planiranju radioterapije glioblastoma

Perfusion-Weighted Imaging – Klinička primjena PWI u posttretmanskoj evaluaciji omogućava diferencijaciju rest-recidiva tumora



od radijacione nekroze, odnosno pseudoprogresije ili pseudoodgovora tumora na terapiju. (8)

Zahvaljujući napretku smanjenja debljine slojeva sa 5 ili 10 mm na 1 ili 2mm na radioterapijskom CT simulatoru, te izuzetno kvalitetnom imidžingu na MRI od 1,5 T ili 3 T, znatno se napredovalo u određivanju targeta u radioterapiji, te udaljilo od iradijacije cijelog mozga kod tretmana glioblastoma.

Pozitron emisiona tomografija (PET) koja koristi 18 fluorodeoksiglukozu (FDG) doprinosi znatnom napretku u planiranju radioterapije. Fluoroetil-L-tirozin (FET) ima ulogu prvenstveno u postradioterapijskoj evaluaciji, a može pomoći u diferencijaciji između pseudoprogresije i prave progresije tumora (posebno kada se obavljaju skeniranja prije i poslije radioterapije).

Zahvaljujući poboljšanjima u radioterapijskoj tehnici imidžinga i isporuke tretmana, danas je moguće tretirati glioblastome pomoću tehnika radioterapije moduliranog intenziteta (IMRT), simultanog integriranog boost-a (SIB), volumetrijska modulirana lučna radioterapija (VMAT), stereotaksična frakcionirana radioterapija (SFRT). (7,9)

Definiranje targeta u planiranju radioterapije

Određivanje idealnog ciljnog volumena (CTV: lokacija očekivanih ili sumnjivih malignih ćelija) za RT predstavlja kompromis između minimiziranja toksičnosti vezane za liječenje i postizanja kontrole tumora.

Postoje dva osnovna pristupa u definiranju CTV-a glioblastoma:

“Američki pristup” - Onkološke grupe za radioterapiju (RTOG pristup konturisanju-Oncol 2018). Dva CTV-a: T2 / FLAIR MRI pored T1 kontrastne MRI.

“Evropski pristup” - Evropske organizacije za istraživanje i tretman raka (EORTC jednofazni konturni pristup) jedan CTV koji koristi uglavnom T1 postkontrastni MRI.

ESTRO- ACROP (Evropsko društvo za radioterapiju i onkologiju - Savjetodavni komitet za radijacionu onkološku praksu) ima pristup sličan EORTC praksi, iako je CTV definiran u određenim slučajevima također T2 / FLAIR MRI, posebno u slučaju sekundarnog, izocitrat

dehidrogenaze (IDH) – mutiranog glioblastoma. (10)

Tabela 1. Preporuke za definiranje targeta prema EORTC, RTOG i ESTRO-ACROP

Contouring approach	Dose prescription	GTV	CTV
EORTC single phase	30 x 2.0 Gy	Resection cavity + residual T1 enhancement	GTV + 2 cm
RTOG two phases	23 x 2.0 Gy + 7 x 2.0 Gy	GTV1: Resection cavity + residual T1 enhancement + FLAIR abnormality (oedema) GTV2: Resection cavity + residual T1 enhancement	CTV1 = GTV1 + 2 cm (the margin is 2.5 cm in cases where no oedema is presented) GTV2 + 2 cm
ESTRO-ACROP	30 x 2.0 Gy	Resection cavity + residual T1 enhancement + FLAIR abnormality (oedema) for secondary glioblastomas	GTV + 2 cm

Skraćenice: EORTC = Evropska organizacija za istraživanje i liječenje raka; ESTRO-ACROP = Evropsko društvo za radioterapiju i onkologiju - Savjetodavni odbor za radijacionu onkološku praksu; CTV = klinički ciljni volumen; FLAIR = Inverzni povratni fluktuirani fluid. GTV = gross tumor volumen; RTOG = Onkološka grupa za radioterapiju



Slika 3. Izrada plana radioterapije na Varian Eclipse sistemu za planiranje

Napredne tehnike radioterapije u tretmanu glioblastoma

Radioterapija moduliranog intenziteta (IMRT)

Intensity modulated radiation therapy (IMRT) je tehnika radioterapije koja omogućava isporuku visoke doze zračenja na ciljni volumen uz veoma dobru poštedu okolnog zdravog tkiva. Isporučuje dozu iz više uglova zračnih snopova. Individualno i dinamički oblikuje snopove zračenja. Omogućava dobru doznju pokrivenost targeta i smanjuje toksičnost na okolna zdrava tkiva.

Prednost IMRT-a u planiranju CNS-a posebno je poželjna na teškim lokalizacijama kao što je blizina moždanog stabla ili orbite, gdje je gotovo



nemoguće postići adekvatnu pokrivenost doze na target dok se susreću ograničenja doze na susjedne organe rizika.

Upotreba IMRT-a omogućava izradu planova sa varijabilnom dozom, postepenom dozom ili simultanim integriranim boost-om.

Tehnika IMRT simultanog integrisanog boost-a omogućava isporuku visoke doze na primarni volumen dok simultano isporučuje manju dozu na proširene margine. Postoji više načina da se to postigne putem konvencionalnih ili hipofrakcioniranih režima.

Suzuki i sar. su primjenjivali hipofrakcioniranu režim radioterapije na makroskopski tumor sa simultanim konvencionalnim frakcioniranjem na proširene margine. U pilot studiji od 6 pacijenata isporučena je doza od 70 Gy u 28 frakcija (2.5 Gy po frakciji) na makroskopski tumor i 56 Gy u 28 frakcija (2 Gy po frakciji) na proširene margine. Na samo kratkom praćenju pacijenata (follow up medijan 6,9 mjeseci) pronašli su da je 5 od 6 pacijenata sa progresijom, od toga 4 pacijenta sa progresijom su bila pod režimom visoke doze. Na žalost ovi rezultati nisu pokazali korist od eskalacije doze hipofrakcioniranim režimom. (11)

Volumetrijska modulirana lučna radioterapija (VMAT)

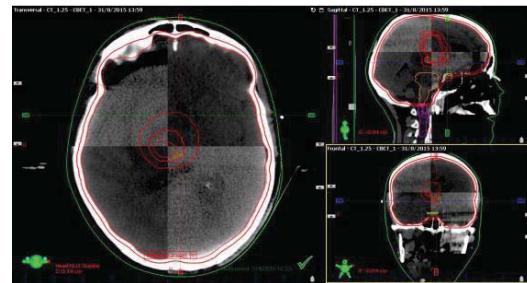
VMAT je inovativna tehnika radioterapije gdje se brzina doze, brzina gentryja linearnog akceleratora i zračni snop (multileaf collimator) dinamično kreću i mijenjaju u toku tretmana (360°). VMAT prevazilazi negativan uticaj vremena pri isporuci IMRT tretmana, uz istovremenu dobru doznu pokrivenost tageta kao i kod IMRT tehnike.

U današnje vrijeme se sve više koristi kao standard u tretmanu glioblastoma, zahvaljujući izuzetnoj pokrivenosti doze na target i kratkom vremenu tretmana. (11)

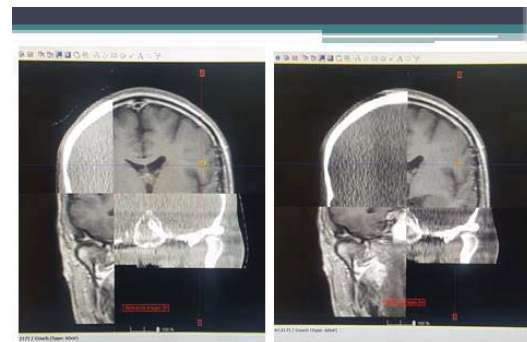
Image-guided Radiotherapy (IGRT) - Radioterapija vođena slikom

Benefiti modernih tehnika radioterapije mogu biti primjenjeni ukoliko se koristi precizno planiranje, isporuka tretmana i verifikacija zračnih snopova pomoću radioterapije vođene slikom (IGRT). Savremeni modaliteti oslikavanja i verifikacije pozicije pacijenta pomoću KV energije, gdje je doza jednog portalnog snimka izražena u mGy, u odnosu na dosadašnju MV energiju gdje je doza portala izražena u cGy, što

omogućava svakodnevni pretretmanski imidžing i na taj način obezbjeđuje preciznu usporuku tretmana. Današnji savremeni linearni akceleratori su opremljeni sa višestrukim modalitetima slikovne verifikacije pozicije pacijenta kao i isporuke tretmana: KV, MV, KV-KV pair imidžing, KV-MV pair imidžing i cone beam CT (CBCT). Pomoću on board imaging (OBI) CBCT sistema moguće je dobiti volumetrijsku sliku i izvršiti njezinu komparaciju, tj. fuziju sa CT slikom plana u 3D formi, pri rekonstrukciji čak od 1 mm, te precizno preklopiti referentnu i portalnu sliku. Posebna prednost primjene CBCT-a u isporuci i verifikaciji tretmana jeste što omogućava znatno bolju vizualizaciju parenhimskog tkiva za razliku od dosadašnjeg MV verifikiranja. Također, IGRT omogućava redukciju PTV margina. Osigurava korekciju sistemskih (planiranje tretmana) i slučajnih (set-up) grešaka. (12)



Slika 4. Verifikacija tretmana CBCT-om i fuzijom snimaka sa CT referentnim slikama plana



Slika 5. Offline verifikacija 3D matching CBCT vs. MRI

Da bi moderne tehnike radioterapije (IMRT, VMAT, IGRT) imali potpuni efekat primjene u radioterapiji potrebno je koristiti adekvatnu imobilizaciju.

Kod radioterapije glioblastoma, imobilizacija se najčešće primjenjuje termoplastičnim ojačanim maskama, a kod SRS/SFRT tehnike glioblastoma može se koristiti ram sa rigidnim



šiljcima ili sistem trUponit Arch sa dodatkom za zagriz, fiksacijom na korijenu nosa.



Slika 6. trUponit Arch sistem za SRS

Hipofrakcioniranje i stereotaksična radioterapija kod recidivirajućih glioblastoma

Odnedavno postoji znatan interes u istraživanju hipofrakcioniranog režima radioterapije u novo dijagnostikovanim glioblastomima. Hipofrakcioniranje smanjuje sveukupno vrijeme tretmana kod pacijenata koji imaju ograničeno očekivano vrijeme života, smanjuje troškove tretmana, potencijalnu manipulaciju radiobiološke prednosti, povećanje ubijanja ćelija većom dozom po frakciji i potencijalno smanjenu ubranu repopulaciju. Pojava recidiva glioblastoma je u 90% slučajeva 1-3 cm od prvog žarišta. Zbog kratkog vremena nakon inicijalne radioterapije ponovljena radioterapija se nekada ne može primijeniti. Sada se ispituju mogućnosti primjene stereotaksične terapije, fracionirane ili u jednoj dozi/frakciji.

Iako su ova dva moderna ispitivanja uspostavila novi pristup liječenja radioterapijom, dalja optimizacija je potrebna zbog negativnih učinaka tretmana, biologije ove bolesti i kratkog očekivanog trajanja života pacijenata. Nadalje, uprkos konkomitantnoj hemoradioterapiji, lokalna kontrola bolesti je veoma loša, sa ponovnom pojavom bolesti i pored visokih doza zračenja kod 81% pacijenata.

Stereotaktička radiohirurgija (SRS), definirano kao 1 fr ili do 5 fr stereotaktička iradijacija koja se primjenjuje na tumore veličine do 3 cm, i hipofrakcionirana radioterapija (HFRT), definirano kao više od 5 frakcija iradijacije u dozama većim od 2,0 Gy po frakciji, istraženi su kako bi se utvrdilo da li intenziviranje doze kroz

kraći kurs terapije može da promijeni obrascе neuspjeha ili poboljša kvalitet života.

Reiradijacija SRS/SRT sa medijanom preživljavanja 9-11 mjeseci. (7)

Ammirati i sar. su u pilot studiji ocjenjivali primjenu HFRT, 52.5 Gy u 15 frakcija sa konkomitantnim i adjuvantnim TMZ i pronašli da je (sa srednjim vremenom praćenja od 10 mjeseci) medijan preživljenja 12,7 mjeseci sa prihvatljivim toksicitetom. (13)

Sličnu studiju su sproveli Panet-Raymond i sar. u retrospektivnoj analizi od 35 pacijenata tretiranih sa integriranim boost hipofrakcioniranim režimom sa konkomitantnim i adjuvantnim TMZ. U ovom režimu primjenjena je doza od 60 Gy u 20 frakcija na gross tumor volumen (GTV) sa konkomitano 40 Gy u 20 frakcija na planirani ciljni volumen (PTV). Izvjestili su da je srednje preživljavanje bilo 14,4 mjeseca bez toksiciteta 3 ili 4 gradusa. (11,13)

Radioterapijska onkološka grupa (RTOG) dizajnirala je studiju RTOG 9305, randomizirani pacijenti su tretirani sa adjuvantnom eksternalnom radioterapijskom dozom od 60 Gy u 30 frakcija sa hemoterapijom carmusinom (BCNU) sa dodatkom stereotaksične radiohirurgije dozom od 15 do 24 Gy u 1 frakciji versus bez daljih tretmana. Nije uočena razlika između dvije studijske grupacije. Nekoliko autora smatra da SRS može imati benefite u poboljšanju preživljavanja kao boost, ali nakon pravilne selekcije kriterija.

Posebno RTOG 9305 administrira SRS prije eksternalnog fracioniranog kursa. U to vrijeme je bilo češće izvođenje SRS-a nakon EBRT-a, što je omogućilo odabir pacijenata sa stabilnim ili dobrim odgovorom bolesti tokom EBRT-a koji mogu imati najviše koristi od intenziviranja doze da bi se podvrgli SRS-u. Tako je RTOG 9305 uključivao kohortu pacijenata visokog rizika koji bi mogli imati progresiju tokom fracionirane terapije, umanjujući bilo kakvu korist za potencijalno preživljenje koje se vidi kod povoljnijih pacijenata. Ipak, negativan rezultat ove probne studije kooperativne grupe je uklonio rutinsku upotrebu radiohirurškog boost-a za novo dijagnosticiran GBM.

Pacijenti koji su stariji od 70 godina i koji imaju lošiji opći status se najčešće tretiraju radioterapijom ili hemoterapijom samostalno. Da bi se minimizirao toksicitet i dužina trajanja tretmana, istražitelji su favorizirali proces kraćih



režima tretmana. Randomizirana studija od 100 starijih pacijenata sa GBM-om istražila je standardni režim od 60 Gy u 30 frakcija versus hipofrakcionirani režim 40 Gy u 15 frakcija. Kraći kurs nije kompromitirao ishode preživljavanja u ovoj studiji, uspostavljajući 40 Gy u 15 frakcija bez sistemske terapije kao standard njege kod starijih i slabih pacijenata. U skorije vrijeme, prospektivno, randomizirani podaci su podržali alternativni HFRT režim tretmana bez hemoterapije, uključujući 34 Gy u 10 frakcija i 25 Gy u 5 frakcija. (6)

Sa negativnim rezultatima RTOG 9305 i uspostavljanjem standardnog frakcioniranja za tretman novo dijagnosticiranog GBM-a, hipofrakcioniranje i stereotaksična radioterapija uspostavljeni su kod liječenja recidivirajuće bolesti.

Cuneo i sar. u retrospektivnom pregledu 63 pacijenta koji su tretirani sa 15 Gy u 1 frakciji, izjavili su da je stopa radionekroze 10% u kohorti u kojoj nema razlike između pacijenata koji su i koji nisu primili bevacizumab. U prospektivnoj studiji od 15 pacijenata tretiranih sa bevacizumabom i 18 do 24 Gy SRS u 1 frakciji ili 25 Gy u 5 frakcija zavisno od veličine, 11% pacijenata je razvilo toksicitet gradusa 3 u centralnom nervnom sistemu.

Iako su ove studije pokazale preživljavanje od 10 mjeseci prateći recidivirajuću bolest, stope radionekroze su bile obeshrabrujuće. (14)

Procjena terapijskog odgovora

MacDonald kriteriji

Procjena se zasniva ili na trajanju ukupnog preživljavanja pacijenta ili kod pacijenata sa recidivom, na radiografskoj procjeni terapijskog odgovora. Progresiju bolesti možemo definirati na osnovu neuroradiološke prezentacije, što je najčešće i slučaj, ili na osnovu kliničkog statusa pacijenta.

Baseline MRI je potrebno uraditi 24-48 sati nakon operacije, ne kasnije od 72 sata. U suprotnom interpretacija rezultata je izrazito otežana zbog postojanja razvijenih postoperativnih promjena, koje se nakon ovog vremena prebojavaju kontrastom, te ih nije moguće u potpunosti razlikovati od ostatka tumora.

- Početak radioterapije 4-6 sedmica nakon operacije.

- Prvi postterapijski MRI endokranijuma potrebno je uraditi 4-6 sedmica nakon završetka hemoiradijacije, a nakon toga na 3-mjesečnom nivou.
- Prema MacDonaldovim kriterijima uvećanje prebojavanja kontrastom veće od 25% smatra se progresijom i nakon toga bi trebalo pristupiti promjeni tretmana.

RANO kriteriji (Response Assessment in Neuro-Oncology)

Pseudoprogresija podrazumijeva nastajanje nove lezije koja se boji kontrastom, kod pacijenata nakon hemoiradijacije, koja se nalazi u polju iradijacije. Smatra se da ove promjene nisu posljedica postojanja tumora, već postterapijskih sekvela.

Kod pacijenata kod kojih postoji promjena koja odgovara pseudoprogresiji indikovano je češće praćenje (MRI svakih 4 sedmice).

Diskusija

Uprkos standardnoj hemoradijaciji za GBM, prognoza ostaje i dalje loša. Primjenom modernih tehnika zračenja postiže se manji akutni i kasni toksicitet na zdrava tkiva. Na taj način osigurana je bolja zaštita i prezervacija funkcije zdravih tkiva i organa, a bez kompromitiranja ukupnog ishoda liječenja.

Prema rezultatima koje je objavio Cabrera A.R. nakon biopsije ili resekcije, pacijente sa glioblastomom u dobrom općem stanju i performansama do 70 godina starosti treba tretirati uobičajenom frakcioniranom radioterapijom (60Gy/2Gy po frakciji) sa istovremenim i adjuvantnim temozolomidom. Kod starijih pacijenata (≥ 70 godina starosti) sa razumnim, dobrim općim statusom i performansama treba tretirati hipofrakcionisanim režimom radioterapije (40 Gy/2.66-Gy po frakciji). (15)

Istraživane su različite metode intenziviranja doza (IMRT i VMAT), uključujući SRS i HFRT. Iako su prvi retrospektivni izveštaji o stereotaksičnom boost-u za novo dijagnosticiran GBM obećavali, RTOG 9305, samo završena randomizirana studija SRS-a u GBM, nije pokazala razlike u ukupnom preživljenju. Dakle, nema dokazane uloge SRS-a za novo dijagnosticirani GBM.

Jennifer L. Shah i sar. u svom istraživanju navode da u tretmanu rekurentnog GBM-a, ne postoje



dokazi nivoa i da podrži upotrebu SRS. Izvještaji o upotrebi SRS i HFRT-a u ovoj populaciji ostvaruje medijanu preživljavanja od 10 do 14 m od vremena ponavljanja recidiva. Međutim, pristrasnost izbora jasno igra uloga u izboru pacijenata koji dovoljno dugo preživljavaju i sa očuvanim općim statusom kako bi se kvalificirali za boost tretman.

Reiradijacija sa SRS za rekurentnu bolest donosi 10% do 20% rizika od radionekeoze.

Prema najnovijim istraživanjima medijan preživljavanja iznosi 16,6 mjeseci.

Lokalni neuspjeh je također problem, jer se 80% GBM-ova vraća unutar polja zračenja čak i sa standardnim tretmanom frakcioniranja. Sa ovakvim lokalnim recidivom predviđa se kraće vrijeme preživljavanja u odnosu na pacijente čiji se recidiv nalazi udaljeno izvan polja zračenja.

Margina od 2 cm u normalnom parenhimu mozga je uključena bez obzira na tehniku RT-a da bi se uračunala mikroskopska tumorska infiltracija, dodatnih 3-5 mm margine je uključeno kako bi se osigurala preciznost targeta koristeći standardne tehnike. Iako 3 do 5 mm izgleda malo, dodatna količina normalnog moždanog parenhima nije beznačajna, pošto je ova margina volumetrijska ekspanzija.

Primjena IGRT tehnike u stereotaksičnoj radioterapiji smanjuje ove margine i toksičnost zdravog moždanog tkiva. Prema tome, u konačnici ovisno o općem stanju pacijenta, SRS i HFRT, mogu dovesti do poboljšanja kvaliteta života i inducirati tretmansku toksičnost. (6,7,14)

Erik P. Sulman u žurnalu Kliničke Onkologije, ASCO članak objavljuje kako sadašnji napredak u radioterapiji, uključujući tehnike proton terapije, IMRT, VMAT i SFRT omogućava izuzetno lagodnu radioterapiju i signifikantno reducira kasni toksicitet CNS-a. (16)

SRS i HFSRT pružaju obećavajuće rezultate u poređenju sa hemoterapijom, sa medijanom preživljavanja od reiradijacije obično 8 do 12 mjeseci. Relevantne studije su bile skoro sve retrospektivne, recidivirajući tumor je generalno pogodan za SRS ili HFSRT tehniku samo kada su u pitanju male i diskretne lezije.

Prema studiji koju je objavio Panet-Raymond V. i saradnici, tehnike VMAT i IMRT daju izuzetno dobre rezultate kod standardnog frakcioniranja i doziranja, a u pogledu smanjene toksičnosti moždanog tkiva.

IMRT tehnika rezultira značajno u dužem vremenu isporuke tretmana i povećanju MU u poređenju sa VMAT. Duže vrijeme zračenja IMRT-a ima uticaj kod isporuke tretmana svaki dan, dok duže vrijeme optimizacije zahtijevno je samo inicijalno u VMAT planiranju.

Wagner i saradnici su identifikovali kraće vrijeme tretmana, manju vrijednost MU, i mali V107% kao veliku prednost kada se selektuje RapidArc (Varian verzija VMAT tehnike) nasuprot IMRT u komparativnoj planiranoj studiji u slučaju glioblastoma. VMAT planovi zahtijevaju manje MU i kraće vrijeme tretmana zadržavajući dobru distribuciju doze, u poređenju sa koplannom IMRT tehnikom. Duže vrijeme tretmana može dovesti do intrafrakcijskih grešaka, pa prema tome i neželjenih toksičnih efekata na zdravo moždano tkivo. (11)

Zaključak

MRI i PET-CT imaju veoma važnu ulogu u dijagnostici GBM-a, kao i u planiranju radioterapije, te postterapijskoj evaluaciji.

Studije su pokazale respektabilne rezultate u postoperativnom liječenju GBM-a kombinacijom KT i RT, kroz standardno doziranje i frakcioniranje naprednim tehnikama, u prvom redu VMAT zbog kraćeg vremena tretmana i smanjene mogućnosti intrafrakcijskih grešaka i toksičnosti tretmana.

Koja će tehnika biti primjenjena i način frakcioniranja ovisi o karakteristikama i veličini tumora, starosti pacijenta i njegovom općem statusu.

Reiradijacija recidivirajućeg glioblastoma, a u zavisnosti od općeg stanja i performansi pacijenta, tehnika radioterapije jeste hipofrakcionirani režim. Tehnika stereotakse glioblastoma može biti primjenjena samo kod manjih lezija i kod pacijenata sa dobrim općim stanjem.

Napredne tehnike radioterapije (IMRT, VMAT) pružaju preciznu verifikaciju i isporuku tretmana ukoliko se primjenjuje radioterapija vođena slikom (IGRT) sa adekvatnom imobilizacijom.

GBM je u konačnici fatalna bolest, a prema savremenim istraživanjima medijan preživljavanja 16,6 mjeseci i 2 godine preživljavanja od 34%, a ukupno petogodišnje preživljavanje je oko 4%.

Reference

1. Milešnić D, Durbaba M. Radijaciona onkologija, Alta Nova, Beograd 2012.
2. American Brain Tumor Association, <<http://www.abta.org/brain-tumor-information/types-of->



- tumors/glioblastoma.html>. Pristupljeno 13. juna 2019.
- Adamson C, Kanu, OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AK, & Bigner DD. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2009. 18(8), 1061–1083. doi:10.1517/13543780903052764.
 - Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB. et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 2005. 352(10), 987–996. doi:10.1056/nejmoa043330.
 - Barani IJ, & Larson DA. Radiation Therapy of Glioblastoma. *Current Understanding and Treatment of Gliomas*, 2014. 49–73. doi:10.1007/978-3-319-12048-5_4.
 - Shah JL, Li G, Shaffer JL, Azoulay MI, Gibbs IC. et al. Stereotactic Radiosurgery and Hypofractionated Radiotherapy for Glioblastoma. *Neurosurgery, Volume 82, Issue 1, January 2018, Pages 24-34*, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx115>.
 - Gzell C, Back M, Wheeler H, Bailey D, & Foote M. Radiotherapy in Glioblastoma: the Past, the Present and the Future. *Clinical Oncology*, 2017,29(1),15–25. doi:10.1016/j.clon.2016.09.015.
 - Ilić RV. Prognostički faktori i savremeni terapijski pristup liječenju pacijenata oboljelih od multiformnog glioblastoma. Doktorska disertacija Medicinski fakultet, Beograd 2017.
 - Mann J, Ramakrishna R, Magge R, & Wernicke AG. Advances in Radiotherapy for Glioblastoma. *Frontiers in Neurology*, 2018. doi:10.3389/fneur.2017.00748.
 - Kazda T, Džijački A, Burkon P, Pospisil P, Slavik M. et al. Radiotherapy of glioblastoma 15 years after the landmark Stupp's trial: more controversies than standards? *Radiology and Oncology*, 2018. 52(2), 121–128. doi:10.2478/ruon-2018-0023.
 - Panet-Raymond V, Ansbacher W, Zangorodni S, et al. Coplanar versus noncoplanar intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) treatment planning for fronto-temporal high-grade glioma. *J Appl Clin Med Phys Am Coll Med Phys* 2012;13:3826.
 - Burnet NG, Jena R, Burton KE, Tudor GSJ, Scaife JE. et al. Clinical and Practical Considerations for the Use of Intensity-modulated Radiotherapy and Image Guidance in Neuro-oncology. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.04.024>.
 - Ammirati M, Chotai S, Newton H, Lamki T, Wei L, Grecula J. Hypofractionated intensity modulated radiotherapy with temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci* 2014;21:633e637. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.09.005>.
 - Cuneo KC, Vredenburg JJ, Sampson JH, Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, Kirkpatrick JP. Safety and Efficacy of Stereotactic Radiosurgery and Adjuvant Bevacizumab in Patients With Recurrent Malignant Gliomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 2012. 82(5), 2018–2024. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.074.
 - Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, Shih HA, Koay EJ, Lutz S. et al. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*, 2016. 6(4), 217–225. doi:10.1016/j.prro.2016.03.007.
 - Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS, Tsien C, Batchelor TT, Cloughesy T. et al. Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2017. 35(3), 361–369. doi:10.1200/jco.2016.70.7562.