

## THE ROLE OF STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF COLORECTAL LIVER METASTASES

### ULOGA STEREOTAKSIČNE RADIOTERAPIJE U LEČENJU METASTAZA U JETRI KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Mladen Marinković<sup>1</sup>, Suzana Stojanović-Rundić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija

**Correspondence:** mladen309@gmail.com

#### Abstract

Colorectal cancer is third most common malignant disease and second leading cause of cancer-related deaths worldwide. In 2020, there were 5900 new cases in Serbia and around 3300 number of deaths related to this disease. Metastatic disease is most frequently located in liver. Surgery is first option if complete resection of liver metastases is achievable. Since liver metastases are resectable in 10 - 20% of cases, there is a possibility of implementation of other treatment modality. Alternative for surgery in local treatment of unresectable metastases are stereotactic body radiation therapy (SBRT), interstitial and intraluminal brachytherapy, transarterial chemoembolization, hepatic arterial infusion chemotherapy, selective internal radiation therapy with yttrium-90 resin microspheres, cryoablation, radiofrequency, chemical, and microwave ablation. Candidates for SBRT are patients with unresectable liver metastatic disease and patients with comorbidities which disable surgical treatment, with adequate function of uninvolved liver tissue. Respiration induced motion of target volume can be reduced by introduction of motion management strategies such as infrared markers, deep inspiration breath hold, abdominal compression, respiratory tracking and gating. CyberKnife, TomoTherapy machine and modified linear accelerators are used for delivering SBRT. These units allow us to deliver dose more precisely and to make dose escalation. Different regimes of fractionation are optional, from single fraction to hypo fractionation regimes, and doses are typically around 30 – 60 Gy in 3 fractions. Low toxicity rates in patients with liver metastases treated with SBRT are in relation with precise treatment planning, dose prescription and fractionation. Results of research suggest that delivery of large doses can provide high rate of local response, but on the other hand there is possibility of disease progression out of target volumes. With adequate selection of patients with unresectable liver metastases, the implementation of SBRT, especially in combination with effective systematic treatment modalities, can provide better local control with extension of survival.

#### Keywords:

colorectal carcinoma,  
liver metastases,  
stereotactic body  
radiation therapy

## Sažetak

Kolorektalni karcinom je treći najčešći maligni tumor i drugi po učestalosti uzrok smrtnosti od malignih oboljenja u svetu. U Srbiji je u 2020. godini dijagnostikovano 5.900 novih slučajeva i oko 3.300 umrlih od ove bolesti. Najčešća lokalizacija metastazne bolesti je jetra. Ukoliko je procenjena mogućnost kompletne resekcije metastazne promene u jetri, hirurgija je metoda izbora. Činjenica da su metastaze u jetri resektabilne u 10 - 20% slučajeva ostavlja mogućnost za primenu drugih modaliteta lečenja. Alternativu hirurgiji u lokalnom lečenju nereseptabilnih metastaza u jetri predstavljaju stereotaksična radioterapija (SBRT), intersticijalna i intraluminalna brahiterapija, transkateterska arterijska hemoembolizacija, regionalna hemioterapija kroz hepatičnu arteriju, radioembolizacija primenom mikrosfera sa itrijumom-90, radiofrekventna i hemijska ablacija, krioablacija i ablacija mikrotalasima. Kandidati za SBRT metastaza u jetri su pacijenti sa nereseptabilnom bolešću u jetri ili pacijenti kod kojih zbog prisutnih komorbiditeta nije moguće sprovesti hirurško lečenje, uz zadovoljavajuću funkciju okolnog nezahvaćenog parenhima jetre. Kontrola respiracijom uzrokovanih promena položaja tumora podrazumeva primenu različitih tehnika, kao što su infracrveni markeri, tehnika zadržavanja daha, abdominalna kompresija, respiratorno praćenje (engl. *tracking*) i respiratorno vođenje (engl. *gating*). Uređaji na kojima se sprovodi SBRT obuhvataju sajber nož, aparat za tomoterapiju i modifikovani linearni akcelerator, kojim je omogućena rigorozna kontrola preciznosti sprovođenja zračne terapije i eskalacija doze zračenja. U upotrebi su različiti režimi frakcionisanja, od primene doze u jednoj frakciji do hipofrakcionisanih režima, sa najčešćim aplikovanjem doze u opsegu 30 - 60 Gy u 3 frakcije. Nizak procenat komplikacija SBRT metastaza u jetri pripisuje se pažljivom planiranju i preskripciji doze, kao i izboru adekvatnog režima frakcinisanja. Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju da aplikovanje visokih doza zračenja doprinosi visokom procentu lokalnog odgovora, ali, s druge strane, ostavlja mogućnost progresije bolesti izvan granica ciljnog volumena. Uz adekvatnu selekciju pacijenata sa nereseptabilnim metastaznim promenama u jetri primena savremenih tehnika zračne terapije, posebno u kombinaciji sa efikasnim modalitetima sistemskog lečenja, može doprineti boljoj lokalnoj kontroli i produženju preživljavanja.

### Ključne reči:

kolorektalni karcinom,  
metastaze u jetri,  
stereotaksična radioterapija

## Uvod

Kolorektalni karcinom je treći najčešći maligni tumor i drugi po učestalosti uzrok smrtnosti od malignih oboljenja u svetu (1). U Srbiji je u 2020. godini dijagnostikovano 5.900 novih slučajeva i oko 3.300 umrlih od ove bolesti (1). Najčešća lokalizacija metastazne bolesti je jetra. Kod približno 20% pacijenata se pri inicijalnoj dijagnostičkoj obradi utvrđuje postojanje sinhronih metastaznih promena u jetri (2). Rezultati autopsija pacijenata sa dijagnozom metastaznog kolorektalnog karcinoma pokazali su prisustvo metastaza u jetri u 40 - 50% slučajeva (3). Takođe, kroz studije je utvrđeno da su sinhrono metastaze udružene sa lošijom prognozom bolesti u odnosu na metahronu metastaznu bolest (4). Najvažniji prognostički faktori koji određuju ishod lečenja kolorektalnog karcinoma sa metastazama u jetri su odsustvo ekstrahepatičnih metastaza, tri i manje metastaznih promena u jetri i preživljavanje bez bolesti (engl. *Disease free survival*, DFS) duže od 12 meseci (5).

## Pristupi u lečenju metastaza u jetri

Hirurgija je efikasan modalitet lečenja metastaza u jetri, sa petogodišnjim preživljavanjem od 50 do 60% (6). Ukoliko je procenjena mogućnost kompletne resekcije

metastazne promene u jetri hirurgija je metoda izbora, uz obaveznu procenu funkcije preostalog parenhima jetre. Izvođenje nekompletne (R1/R2) resekcije se ne preporučuje. Činjenica da su metastaze u jetri resektabilne u 10 - 20% slučajeva ostavlja mogućnost za primenu drugih modaliteta lečenja (7). U cilju postizanja resektabilnosti može se primeniti preoperativna hemioterapija, uz procenu operabilnosti nakon 2 meseca. Primena savremenih kombinacija citostatika, uz sprovođenje ciljane terapije, doprinosi terapijskom odgovoru i kod preko 50% pacijenata, sa napretkom u srednjem preživljavanju sa 10 na 20 meseci (8). Primenom preoperativne hemioterapije postiže se prevođenje 12,5% prethodno nereseptabilnih promena u operabilan stadijum (8). Alternativu hirurgiji u lokalnom lečenju nereseptabilnih metastaza u jetri predstavljaju stereotaksična radioterapija (engl. *Stereotactic body radiation therapy*, SBRT), intersticijalna i intraluminalna brahiterapija, transkateterska arterijska hemoembolizacija (engl. *Transarterial Chemoembolization*, TACE), regionalna hemioterapija kroz hepatičnu arteriju (engl. *Hepatic arterial infusion chemotherapy*, HAIC), radioembolizacija primenom mikrosfera sa itrijumom-90 (engl. *Selective internal radiation therapy*, SIRT), radiofrekventna ablacija, ablacija mikrotalasima, krioablacija i hemijska ablacija.

Transkateterska arterijska hemoembolizacija i SIRT su rezervisani za usko selektovane hemiorezistentne

slučajeve sa dominantno prisutnim metastaznim promenama u jetri i refraktarnom bolešću u jetri. Randomizovana klinička studija SIRFLOX, koja je ispitala efikasnost i bezbednost primene radioembolizacije kao dodatka standardnom FOLFOX (5-fluorouracil i oksaliplatin) protokolu u lečenju neresektabilnih metastaza kolorektuma, pokazala je da primena radioembolizacije doprinosi odlaganju pojave metastaznih promena u jetri, ali bez efekta na produženje preživljavanja bez progresije (engl. *Progression free survival*, PFS) (9). Preduslov za primenu TACE su očuvana funkcija ostatka jetre, odsustvo ascitesa i adekvatna funkcija portne vene. Princip se sastoji u blokiranju toka krvi u tumor, uz dodatno delovanje citostatika. Poseban oblik je primena kuglica obloženih lekom za hemioterapiju, kojima se dodatno smanjuje sistemska resorpcija citostatika (engl. *Drug-eluting bead*, DEB) (10). Standardni protokoli uključuju primenu samostalno ili u kombinaciji doksorubicina, cisplatina i mitomicina (11). Nedostatak ablativnih tehnika je ograničenost na manje tumorske promene (manje od 3 cm) koje su dovoljno udaljene od okolnih kritičnih struktura (veliki krvni sudovi, bilijarni trakt, žučna kesica ili lokalizacija neposredno ispod dijafragme) (12). Primena hemioterapije kroz hepatičnu arteriju za rezultat ima manje sistemskih neželjenih efekata, a dodatno obezbeđuje veću koncentraciju leka u jetri i samoj metastazi zbog arterijske vaskularizacije. Najčešće primenjivan agens je oksaliplatin, uz postizanje dobrog odgovora i dobro podnošenje lečenja (13).

## Radioterapija u lečenju metastaza u jetri

U cilju postizanja palijativnog efekta, konvencionalnim režimom frakcionisanja moguće je zračiti ceo volumen jetre (14). Kada za cilj imamo eradikaciju metastaznog žarišta u jetri konvencionalna radioterapija nije efikasna. Ovo proizilazi iz činjenice da su metastaze u jetri relativno radiorezistentne, što zahteva aplikovanje visokih doza zračne terapije u cilju uspostavljanja lokalne kontrole bolesti. S druge strane, prilikom aplikovanja visokih doza zračne terapije neophodno je voditi računa o poštediti funkcije okolnog nezahvaćenog parenhima jetre, kao i o pragu radiotolerancije ostalih rizičnih organa. Radijacijom indukovano oštećenje jetre (engl. *Radiation-induced liver disease*, RILD) najčešće se manifestuje 4 - 8 nedelja po završenom zračnom tretmanu i u osnovi nastanka je veno-okluzivna bolest. Simptomi su ascites, porast telesne težine, hepatomegalija i povećanje vrednosti alkalne fosfataze. Pri konvencionalnom režimu frakcionisanja (2 Gy/frakcija), u cilju smanjivanja rizika za nastanak RILD-a doza na celu jetru je limitirana na 30 - 35 Gy (15). Lorensovi kriterijumi definišu RILD kao subakutnu toksičnost koja se javlja u okviru od 2 nedelje do 4 meseca nakon sprovedene zračne terapije, isključivo u odsustvu progresije bolesti u jetri i obuhvata povišenje vrednosti alkalne fosfataze najmanje dva puta u odnosu na referentnu vrednost i nemaligni ascites, ili porast vrednosti transaminaza najmanje pet puta iznad referentne granice ili u odnosu na vrednost pre početka lečenja (16). Istraživanja su pokazala da je, ukoliko je

do 2/3 jetre obuhvaćeno ciljnim volumenom, dozvoljeno aplikovati doze iznad 35 Gy, dok u slučaju obuhvaćenosti do 1/3 volumena jetre postoji mogućnost aplikovanja doza do 50 Gy (17).

Razvoj novih tehnika zračne terapije i verifikacionih procedura kontrole preciznosti njenog sprovođenja dao je mogućnost aplikovanja terapijskih doza biološke efektivnosti preko 100 Gy (engl. *Biologically effective dose*, BED) na mali tumorski volumen uz bolju poštedu okolnog zdravog tkiva i smanjenje učestalosti terapijskih komplikacija. Na ovaj način je, preciznim aplikovanjem visokih tumoricidnih doza zračenja primenom stereotaksične zračne terapije, moguće postići lokalnu kontrolu bolesti uz minimalan rizik od oštećenja okolnog zdravog parenhima jetre i ostalih rizičnih organa.

## Selekcija pacijenata za primenu stereotaksične radioterapije metastaza u jetri

Kandidati za SBRT metastaza u jetri su pacijenti sa neresektabilnom bolešću u jetri ili pacijenti kod kojih zbog prisutnih komorbiditeta nije moguće sprovesti hirurško lečenje, uz ispunjen preduslov zadovoljavajuće funkcije okolnog nezahvaćenog parenhima jetre. Progresija ili netretiran primarni tumor, kao i rasprostranjena ekstrahepatična metastazna bolest, kontraindikacije su za SBRT. Mogu se tretirati pacijenti sa prisutnom ekstrahepatičnom bolešću ukoliko je ona pod kontrolom sistemskom ili lokalnom terapijom.

## Radijacijom indukovano oštećenje jetre

Sa aspekta redukcije rizika za RILD od značaja su broj i volumen lezija u jetri, kao i obuhvaćen volumen nezahvaćenog parenhima jetre. Predlagani su različiti kriterijumi. Rezultati dosadašnjih studija su pokazali da se najbolji rezultati sa aspekta lokalne kontrole, preživljavanja i redukcije terapijskih komplikacija postižu kod pacijenata sa do 3 metahrone metastaze, ne veće od 6 cm, udaljene od okolnih rizičnih organa, sa adekvatnom funkcijom okolnog parenhima jetre, uz dobar performans status pacijenta (0 - 1), odsustvo ekstrahepatične bolesti i uspostavljenu lokalnu kontrolu primarnog tumora (18). Dodatni parametar koji se navodi u istraživanjima je očekivano preživljavanje duže od 6 meseci. Jedan od načina procene funkcije jetre je primena Čajld-Pugovog (*Child-Pugh*) scoring sistema. Vrednost skora se dobija ocenjivanjem 5 kliničkih parametara koji uključuju vrednost ukupnog bilirubina, serumskog albumina, protrombinskog vremena, INR-a, kao i prisustvo ascitesa i hepatične encefalopatije. Na osnovu vrednosti dobijenog skora pacijenti se svrstavaju u tri grupe (A, B i C). Pacijenti sa Čajld-Pugovim skorom B ili C nisu kandidati za SBRT metastaza u jetri (19, 20). Kao laboratorijski parametri adekvatne funkcije jetre navode se: ukupni bilirubin < 3 mg/dL, albumini > 2,5 g/dL, normalno protrombinsko vreme i parcijalno tromboplastinsko vreme (osim u slučaju primene antikoagulantne terapije)

i serumski nivo aspartat (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) ispod trostruko uvećane gornje referentne granice (21).

## Pozicioniranje pacijenata, fiducijalni markeri i simulaciona kompjuterizovana tomografija

Pozicioniranje pacijenta se vrši u supinacionom položaju, sa rukama podignutim iznad glave. U cilju poboljšanja reproducibilnosti pozicije pacijenta i preciznog aplikovanja visokih doza zračenja, u upotrebi su fiducijalni markeri koji su jasno vidljivi na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) za planiranje radioterapije, kao i na verifikacionim imidžing tehnikama. U upotrebi su najčešće zlatna zrnca koja se plasiraju u i oko tumora, obično od strane interventnog radiologa. Plasiranje se vrši transkutanim putem pod kontrolom ultrazvučnog (UZ) ili CT imidžinga, optimalno 3 - 5 fiducijalnih markera u međusobnoj nekoplanarnoj geometriji. Aplikovanje markera se vrši nedelju dana pre započinjanja zračnog tretmana kako bi se obezbedila stabilnost pozicije markera. Ukoliko je u sklopu prethodnog lečenja sprovedena hirurgija jetre, plasirani hirurški klipsevi mogu poslužiti kao fiducijalni markeri. Primenom 4D CT imidžinga omogućava se uvid u promenu položaja ciljnog volumena uslovljenog respiratornim pokretima, na osnovu čega se donosi odluka o načinu kontrole respiratornih pokreta. Kompjuterizovana tomografija za planiranje zračne terapije (CT simulacija) izvodi se u tri serije, u ekspirijumu, inspirijumu i u režimu slobodnog disanja, sa preseccima debljine 1 - 3 mm. U slučaju lokalizacije tumora u posterolateralnim segmentima, kao i zabeleženog pomeranja tumora većeg od 5 mm na CT-u, potrebno je primeniti metode smanjivanja obima respiratornih pokreta ili sprovedenje zračenja u određenoj fazi respiratornog ciklusa.

## Definisanje ciljnih volumena i rizičnih organa

Poželjno je da se primenom odgovarajućih imidžing metoda (CT/MR/PET-CT) i njihovom fuzijom sa CT imidžingom za planiranje radioterapije omogućuje dovoljno informativan prikaz tumora i njegova precizna delineacija. Referentne strukture koje se definišu prilikom planiranja zračne terapije obuhvataju: volumen tumora (engl. *Gross tumor volume*, GTV), klinički volumen tumora (engl. *Clinical target volume*, CTV) i planirani ciljni volumen (engl. *Planning target volume*, PTV). Volumen tumora odgovara makroskopski vidljivoj bolesti i definiše se na osnovu prikaza na CT simulaciji uz fuziju sa drugim imidžing metodama. U većini slučajeva prilikom planiranja SBRT metastaza u jetri CTV odgovara GTV-u. Planirani ciljni volumen predstavlja sigurnosnu marginu kojom se obezbeđuje prevazilaženje greške u pozicioniranju i definiše

se dodavanjem uniformne margine širine 3 - 10 mm na volumen CTV-a. Prema nekim preporukama, u cilju pokrivanja zone mikroskopske ekstenzije bolesti oko GTV-a dodaje se uniformna margina širine 2-3 mm (22). Kod primene 4D CT simulacionog imidžinga definiše se interni ciljni volumen (engl. *Internal target volume*, ITV) koji se dobija objedinjavanjem kontura GTV-a u svim fazama respiratornog ciklusa. U cilju definisanja PTV-a, na ITV se dodaje margina širine 5 mm. Skorseti (Scorsetti) i saradnici su definisali GTV-PTV marginu širine 7 - 10 mm u kraniokaudalnom smeru i 4-6 mm u anteroposteriornom i lateralnom smeru, uz sprovedenje CBCT (engl. *Cone beam computed tomography*, CBCT) pre svake frakcije zračenja (21). Veličina CTV-PTV margine zavisi od primenjene metode kontrole promena pozicije ciljnog volumena uslovljenih respiratornim pokretima i kreće se od 1,5 mm u slučaju primene respiratornog praćenja, odnosno 5 - 10 mm kod primene metoda smanjivanja amplitude respiratornih pokreta (abdominalna kompresija, zračenje u dubokom inspirijumu) (23).

Pored delineacije ciljnih volumena, sastavni deo planiranja SBRT je delineacija rizičnih organa i definisanje doznih ograničenja. Iako je jetra radiosenzitivan organ, na mali tumorski volumen moguće je aplikovati visoku dozu zračenja bez značajnog rizika od oštećenja okolnog nezahvaćenog parenhima jetre. Neki od predloženih doznih ograničenja za parenhim jetre i ostale rizične organe prikazani su u **tabeli 1**. Neophodan uslov za sprođenje SBRT metastaza u jetri je ispunjenost pretpostavke da je prisutan adekvatan volumen ( $> 700 \text{ cm}^3$ ) normalne nezahvaćene jetre.

## Kontrola pomeranja ciljnog volumena uslovljenih respiracijom i potvrda preciznosti zračenja

Kontrola promene pozicije tumora uslovljene respiratornim pokretima podrazumeva primenu različitih tehnika kao što su infracrveni markeri, tehnika zadržavanja daha (engl. *breath hold*), abdominalna kompresija, respiratorno praćenje i respiratorno vođenje. Abdominalna kompresija obuhvata primenu stereotaksičnog okvira za koji je pričvršćen sistem za kompresiju. Na ovaj način se redukuje pomeranje dijafragme kraniokaudalno, pacijent diše plitko, što za rezultat ima smanjeno pomeranje tumora i smanjenje ciljnog volumena. Sistem nije pogodan kod gojaznih pacijenata. Drugi metod kontrole obima pomeranja ciljnog volumena uslovljenih respiracijom podrazumeva izvođenje CT simulacije i zračenja u dubokom inspirijumu. Procedura se sastoji u zadržavanju daha u dubokom inspirijumu tokom 20 - 35 sekundi tokom CT simulacije i sprovedenja zračenja, što zahteva saradnju i pripremu pacijenta. Nedostaci metoda usmerenih na smanjivanje obima respiratornih pokreta su činjenica da pokreti kod abdominalne kompresije nikada nisu u celosti isključeni, kao i nemogućnost postizanja istovetnog reproducibilnog stepena dubokog inspirijuma (29). Kod primene respiratornog vođenja zračna doza se isporučuje

**Tabela 1.** Dozna ograničenja za rizične organe

Prvi autor i referenca	Dozna ograničenja
Doson ( <i>Dawson</i> ) (24)	V15 < 50 % zdravog tkiva jetre; V21 < 30 % zdravog tkiva jetre; *ograničenja se odnose na režim frakcionisanja u 3 frakcije; V7 < 50 % zdravog tkiva jetre; V12 < 30% zdravog tkiva jetre; *ograničenja se odnose na aplikovanje doze u 1 frakciji;
Šefter ( <i>Schefter</i> ) (25)	Jetra: V15 < 700 cm <sup>3</sup> zdravog tkiva jetre; Kičmena moždina: D <sub>0.1 cm<sup>3</sup></sub> < 18 Gy; Oba bubrega: V15 Gy < 35%; Duodenum, tanka creva, ezofagus, želudac: V21 < 1%; Dmax < 30 Gy; Srce: V30 < 1%; Rebra: D <sub>30cm<sup>3</sup></sub> < 30 Gy (kao sekundarni cilj); *u slučaju preklapanja volumena PTV-a i duodenuma ili želuca, prednost se daje rizičnom organu; *ograničenja se odnose na režim frakcionisanja u 3 frakcije;
Gudman ( <i>Goodman</i> ) (26)	Jetra: V15 < 700 cm <sup>3</sup> zdravog tkiva jetre ili 1/3 neinvoviranog tkiva jetre; Bubreg-pojedinačno: V5 < 75%; Creva: V20 < 5%; Kičmena moždina: Dmax < 12 Gy; *potrebno je da maksimalna isporučena doza (Dmax) bude u okvirima PTV-a; *ograničenja se odnose na aplikovanje doze u 1 frakciji;
Mejer ( <i>Meyer</i> ) (27)	Jetra: V9.1 < 700 ml zdravog tkiva jetre; Kičmena moždina: V10 < 0,35 mL; V7 < 1,2 mL Dmax <sup>*</sup> =14 Gy; Želudac: V11.2 < 10 mL; Dmax <sup>*</sup> =12,4 Gy; Duodenum: V11.2 < 5 mL; V9 < 10 mL; Dmax <sup>*</sup> = 12,4 Gy; Jejunum/ileum: V11.9 < 5 mL; Dmax <sup>*</sup> = 15,4 Gy; Kolon: V14.3 < 20 mL; Dmax <sup>*</sup> = 18,4 Gy; Koža: V23 < 10 mL; Dmax <sup>*</sup> = 26 Gy; *Volumen tačke = 0,035 mL; *ograničenja se odnose na aplikovanje doze u 1 frakciji;
Kok (28)	Duodenum: Dmax < 30 Gy; Srce: Dmax < 30 Gy; Veliki krvni sudovi: Dmax < 45 Gy; Bubrezi: V15 < 35%; Ezofagus: Dmax < 27 Gy; Kičmena moždina: Dmax < 18 Gy; Želudac: Dmax < 30 Gy; *ograničenja se odnose na aplikovanje doze u 3 frakcije;

u određenoj fazi disajnog ciklusa i definiše se nakon 4D CT skeniranja. Za praćenje respiratornih pokreta tokom CT simulacije koriste se sistemi kao što su infracrveni marker, abdominalni pojas ili prethodno plasirani fiducijalni markeri. Nedostatak respiratornog vođenja je duže vreme isporuke doze, koja se odvija samo u definisanom delu respiratornog ciklusa. Respiratorno praćenje omogućava isporuku doze uz simultano praćenje pokreta pomoću internih i eksternih markera, čime se kompenzuju pokreti ciljnog volumena dok pacijent diše normalno, bez restrikcija. Interni markeri su u vidu fiducijalnih markera, plasiranih u okolinu tumora čiji se položaj detektuje na dve ukošene ortogonalne radiografije, dok su eksterni markeri predstavljeni emiterom infracrvenog zračenja, postavljenog na deo tela koji se pokreće, uz optički detektorski sistem koji prati promene pozicije emitera zračenja. Ovaj sistem je sastavni deo rada sajber noža (engl. *CyberKnife*).

U cilju kontrole promena položaja ciljnog volumena potrebna je rigorozna kontrola preciznosti sprovođenja zračne terapije primenom metoda radioterapije vođene slikom (engl. *Image Guided Radiotherapy*, IGRT), zavisno od tehničkih karakteristika aparata na kome se stereotaksično zračenje sprovodi. Uređaji na kojima se sprovodi SBRT obuhvataju sajber nož, aparat za tomoterapiju i modifikovani

linearni akcelerator. Neke od raspoloživih metoda obuhvataju kilovoltaznu radiografiju, CBCT, magnetnu rezonancu instaliranu kao sastavni deo terapijskog aparata, optički sistem sa infracrvenom kamerom. Na osnovu preklapanja i poređenja položaja anatomske struktura na imidžing prikazima geometrije radioterapijskog plana i terapijske geometrije dobijene nekom od IGRT procedura, pacijent se dovodi u adekvatan terapijski položaj.

## Režimi frakcionisanja, toksičnost i rezultati lečenja

U upotrebi su različiti režimi frakcionisanja, od primene doze u jednoj frakciji do hipofrakcionisanih režima, sa najčešćim aplikovanjem doze u opsegu 30 - 60 Gy u 3 frakcije. U tabeli 2 prikazani su režimi frakcionisanja, uz zabeleženu toksičnost i rezultate nekih od do sada sprovedenih istraživanja primene SBRT u lečenju metastaza u jetri. Rezultati istraživanja sprovedenog od strane Čanga (Chang) i saradnika pokazala su da je za postizanje lokalne kontrole bolesti veće od 90% potrebno aplikovati dozu u rasponu od 46 do 52 Gy u 3 frakcije (30). Retrospektivna studija koja je poredila rezultate lečenja primenom doze BED  $\leq 100$  Gy i  $> 100$  Gy pokazala je da se primenom većih doza postiže bolja lokalna kontrola bolesti uz duže preživljavanje,

**Tabela 2.** Režimi frakcionisanja, toksičnost i rezultati nekih od do sada sprovedenih istraživanja primene SBRT u lečenju metastaza u jetri

Prvi autor i referenca	Primarna lokalizacija tumora	Radioterapijska doza	Toksičnost	Ishod
Skorseti (21, 31)	Kolorektum (29) Dojka (11) Ginekološki (7) Ostali (14)	75 Gy u 3 frakcije	Kod 26% pacijenata registrovana gr. II akutna toksičnost u vidu prolaznog porasta vrednosti transaminaza.  Kod jednog pacijenta registrovana kasna toksičnost gr. III u vidu hroničnog bola u predelu zida grudnog koša.	1-god. LC, 94% 1-god. OS, 83,5% 18-mesec OS, 65% 3-god. LC, 78% 3-god. OS, 31,1% 5-god. LC, 78% 5-god. OS, 18,0%
Mekpartlin (McPartlin) (18)	Kolorektum (60)	33 - 57 Gy u 6 frakcija	Kod jednog pacijenta registrovana nauzeja gr. III; Kod 2 pacijenta zabeležena gr. III trombocitopenija	1-god. LC, 49,8% 1-god. OS, 63% 2-god. LC, 32% 2-god. OS, 26% 4-god. LC, 26,2% 4-god. OS, 9%
Mejer (27)	Karcinom bubrega (5) Kolorektum (3) Melanom (2) Ostalo (4)	34 - 40 Gy u 1 frakciji	Nije registrovana toksičnost > gr. II	2,5-god. LC, 100% 2-god. OS, 78%
Kok (28)	Karcinom bubrega (30) Ostali gastrointestinalni tumori (3) Pluća (3) Ostalo (4)	37,5 - 60 Gy u 3 frakcije	Registrovana tri slučaja toksičnosti gr. III, sva tri porekla bilijarnog trakta. Bez statističke značajne razlike između grupa	BED $\leq 100$ Gy 1-god. LC, 67% 1-god. OS, 70,8% 2-god. LC, 60,3% 2-god. OS, 48,1% BED $> 100$ Gy 1-god. LC, 94,6% 1-god. OS, 96,0% 2-god. LC, 90,3% 2-god. OS, 85,0%

bez istovremenog porasta toksičnosti primenjenog lečenja (28). U studiji sprovedenoj od strane Skorsetija (Scorsetti) i saradnika aplikovana je doza od 75 Gy u 3 frakcije tokom tri uzastopna dana i zabeležena je lokalna kontrola bolesti od 94%, uz srednje ukupno preživljavanje od 19 meseci (21).

Kao najčešće komplikacije SBRT metastaza jetre navode se mučnina, povraćanje, gubitak apetita i povišena telesna temperatura praćena jejom i drhtavicom. Komplikacije gr. II u vidu ascitesa i povišenih vrednosti jetrinih enzima, kao i gr. III komplikacije u formi gastritisa, elevacije gama glutamil-transferaze (GGT), slabosti i kožne toksičnosti beleže se povremeno. Nizak procenat komplikacija pripisuje se pažljivom planiranju i preskripciji doze, kao i doznom režimu zračenja i ne predstavlja podsticaj za agresivniji pristup lečenju. Strukture o kojima takođe moramo voditi računa su želudac i duodenum, zbog mogućnosti pojave hemoragičnog gastritisa i duodenalnog ulkusa (**tabela 2**).

Istraživanje sprovedeno od strane Mahadevana i saradnika, koje je obuhvatilo grupu od 427 pacijenata lečenih primenom SBRT metastaza u jetri, pokazalo je da se najveći benefit primene SBRT može očekivati kod primene visokih terapijskih doza ( $BED \geq 100$  Gy) na manje tumorske volumene ( $< 40\text{cm}^3$ ) (32).

Bitan parametar kod primene SBRT metastaza u jetri kao lokalne metode lečenja je neophodnost sistemske kontrole bolesti. Mogućnost progresije bolesti izvan granica ciljnog volumena nameće potrebu za adekvatnom selekcijom pacijenata i kombinovanjem primene SBRT metastaza u jetri sa sistemskim lečenjem. Klinička studija koja je u fokusu imala ovu problematiku je SLIM studija, čiji rezultati još nisu objavljeni. Studijom su obuhvaćeni pacijenti sa neresektibilnim metastazama u jetri, čije je lečenje obuhvatalo primenu antiangiogenog agensa sorafeniba u kombinaciji sa stereotaksičnom radioterapijom i hemioterapijom (33).

## Zaključak

Rezultati dosadašnjih istraživanja primene SBRT u lečenju metastaza u jetri kolorektalnog karcinoma ukazuju da aplikovanje visokih doza zračenja na predeo metastaznih promena u jetri doprinosi visokom procentu lokalnog odgovora. Dodatni doprinos radioterapije je regulacija bola povezanog sa perikapsularnom lokalizacijom promena, što doprinosi poboljšanju kvaliteta života u ovoj grupi pacijenata. S druge strane, u kliničkoj praksi se često suočavamo sa progresijom bolesti izvan granica zračnog volumena, što nameće potrebu daljeg razvoja savremenih imidžing metoda i definisanja prognostičkih biomarkera u cilju bolje selekcije pacijenata za primenu SBRT u lečenju metastaza u jetri. Dalja istraživanja u okviru randomizovanih studija u ovoj oblasti doprineće preciznijem definisanju doza i režima primene zračne terapije, kao i kombinovanju radioterapije sa efikasnim sistemskim agensima u

cilju poboljšanja lokalne kontrole bolesti i produženje preživljavanja.

## Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209–49.
2. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):766–70.
3. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol.* 1986; 150(3):195–203.
4. Tsai MS, Su YH, Ho MC, Liang JT, Chen TP, Lai HS, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(2):786–94.
5. Choti MA, Sitzmann J V, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsinsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002; 235(6):759–66.
6. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(12):1208–15.
7. Rocha FG, Helton WS. Resectability of colorectal liver metastases: an evolving definition. *HPB (Oxford).* 2012; 14(5):283–4.
8. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol Off.* 2005; 23(20):4553–60.
9. Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MPN, Rieke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off.* 2016; 34(15):1723–31.
10. Melchiorre F, Patella F, Pescatori L, Pesapane F, Fumarola E, Biondetti P, et al. DEB-TACE: a standard review. *Future Oncol.* 2018; 14(28):2969–84.
11. Xing M, Kooby DA, El-Rayes BF, Kokabi N, Camacho JC, Kim HS. Locoregional therapies for metastatic colorectal carcinoma to the liver—an evidence-based review. *J Surg Oncol.* 2014; 110(2):182–96.
12. Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* 2009; 19(5):1206–13.
13. Lim A, Le Sourd S, Senellart H, Luet D, Douane F, Perret C, et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Unresectable Liver Metastases of Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Colorectal Cancer.* 2017; 16(4):308–15.
14. Edyta W-R, Jakub L, Jerzy W. Whole Liver Palliative Radiotherapy for Patients with Massive Liver Metastases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(15):6381–4.
15. Austin-Seymour MM, Chen GT, Castro JR, Saunders WM, Pitluck S, Woodruff KH, et al. Dose volume histogram analysis of liver radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986; 12(1):31–5.
16. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31(5):1237–48.
17. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21(1):109–22.
18. McPartlin A, Swaminath A, Wang R, Pintilie M, Brierley J, Kim J, et al. Long-Term Outcomes of Phase 1 and 2 Studies of SBRT for Hepatic Colorectal Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 99(2):388–95.

19. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964; 1:1–85.
20. Tanaka O, Kojima T, Ohbora A, Makita C, Taniguchi T, Ono K, et al. Scores of Child-Pugh Classification Impact Overall Survival After Stereotactic Body Radiation Therapy for Primary and Metastatic Liver Tumors. *J Clin Exp Hepatol.* 2020; 10(2):101–5.
21. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarria P, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 86(2):336–42.
22. Wulf J, Hädinger U, Oppitz U, Thiele W, Ness-Dourdoumas R, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Strahlenther Onkol.* 2001; 177(12):645–55.
23. K.A. G. Stereotactic Radiosurgery for Liver Malignancies Using the CyberKnife. Urschel Jr HC, editor. Heidelberg: Springer; 2007. 217–25.
24. Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin Radiat Oncol.* 2005; 15(4):279–83.
25. Scheffer TE, Kavanagh BD. Radiation therapy for liver metastases. *Semin Radiat Oncol.* 2011; 21(4):264–70.
26. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78(2):486–93.
27. Meyer JJ, Foster RD, Lev-Cohain N, Yokoo T, Dong Y, Schwarz RE, et al. A Phase I Dose-Escalation Trial of Single-Fraction Stereotactic Radiation Therapy for Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(1):218–24.
28. Kok END, Jansen EPM, Heeres BC, Kok NFM, Janssen T, van Werkhoven E, et al. High versus low dose Stereotactic Body Radiation Therapy for hepatic metastases. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020; 20:45–50.
29. Heinzerling JH, Anderson JF, Papiez L, Boike T, Chien S, Zhang G, et al. Four-dimensional computed tomography scan analysis of tumor and organ motion at varying levels of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70(5):1571–8.
30. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer.* 2011; 117(17):4060–9.
31. Scorsetti M, Comito T, Clerici E, Franzese C, Tozzi A, Iftode C, et al. Phase II trial on SBRT for unresectable liver metastases: long-term outcome and prognostic factors of survival after 5 years of follow-up. *Radiat Oncol.* 2018; 13(1):234.
32. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, Peddada A, Sundararaman S, D'Ambrosio D, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiat Oncol.* 2018; 13(1):26.
33. Sorafenib-RT Treatment for Liver Metastasis (SLIM). [ClinicalTrials.gov.NCT0089242](https://clinicaltrials.gov/NCT0089242).