

Spinal Metastazlı Olgularda CyberKnife ile İkinci Seri Işınlama

Second Series of Reirradiation in Metastatic Spinal Cases with CyberKnife

Mihriban KOÇAK,¹ Naciye ÖZŞEKER,¹ Alpaslan MAYADAĞLI,¹
Kemal EKİCİ,¹ Atınç AKSU,¹ Hakan Levent GÜL²

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: 2009-2011 yılları arasında spinal veya paraspinal metastazı nedeniyle daha önce radyoterapi uygulanan 21 hasta, stereotaktik radyocerrahi (SRS) ile tekrar tedavi edildi ve retrospektif olarak değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Tüm hastalar aynı bölgeden daha önceden konvansiyonel fraksiyon eksternal radyoterapi almıştı. SRS ortalama dozu 14 Gy ve ortalama fraksiyon sayısı 2 idi. Hastaların medyan yaşı 53 idi. Hastalar medyan 8 ay takip edildi.

Bulgular: Tüm hastalar için ortalama sağkalım süresi 11.7 aydı. SRS sonrası 2. ayda yapılan ilk değerlendirmede 6 (%28.6) hastada parsiyel yanıt alındı; 14 (%66.7) hasta stabil, 1 (%4.8) hasta ise progresse idi. Takip süresi sonunda ise 2., 3., 6. ve 11. aylarda olmak üzere 4 (%19) hastada lokal progresyon gelişti. Bir hastada SRS sonrası 8. ayda alt ekstremitede minimal parestezi gelişti.

Sonuç: Sonuç olarak, daha önce spinal radyoterapi görmüş hastalarda SRS kabul edilebilir toksisite sonuçlarıyla uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar sözcükler: Spinal metastazlar; spinal kord toleransı; stereotaktik radyocerrahi.

Abstract

Background: Between 2009-2011, 21 patients with spinal and paraspinal metastases within a previously irradiated field were treated with stereotactic radiosurgery (SRS). The patients were evaluated retrospectively.

Methods: All patients had undergone conventionally fractionated external beam radiotherapy (EBRT). The SRS was delivered to a median marginal dose of 14 Gy, in a median 2 fractions. The median age was 53 years. The median follow-up period was 8 months.

Results: Mean overall survival was 11.7 months for all patients. Two months after SRS, 6 (28.6%) patients had partial response, 14 (66.7%) had stable disease and 1 (4.8%) had progression. At the end of the follow-up, 4 (19%) patients developed local progression at 2, 3, 6, and 11 months, respectively. Minimal paresis was observed in the lower extremities in a patient in the 8th month after SRS.

Conclusion: SRS can be used as a treatment option with acceptable toxicity in patients with spinal metastases within a previously irradiated field.

Key words: Spinal metastasis; spinal cord tolerance; stereotactic radiosurgery.

İletişim: Dr. Mihriban Koçak.
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Cevizli, İstanbul
Tel: 0216 - 441 39 00

Başvuru tarihi: 27.06.2011
Kabul tarihi: 18.12.2011
e-posta: mihribankocak@hotmail.com

Giriş

Spinal metastaz gelişmiş hastalarda konvansiyonel radyoterapi, esas tedavi modalitesi olmuştur. Radyoterapi tümörü eradike etmek, tümör volümünü küçültmek, ağrıyı kontrol etmek ve nörolojik semptomları iyileştirmek için kullanılır. Ancak miyelopati riskinden dolayı ikinci seri radyoterapi endikasyonu koymak zor bir karardır. Stereotaktik radyocerrahi/radyoterapi (SRS/SRT) hedefe tek veya birden çok fraksiyonda yüksek doz verirken, spinal kordu mümkün olduğunca korumaya da imkan sağlar. Fakat SRS/SRT ile ikinci seri ışınlama sonrası miyelopati gelişimi ile ilgili bilgilerimiz halen sınırlıdır.

Radyasyon miyelopatisi gelişimi, spinal kordun aldığı biyolojik efektif doz (BED) ile ilişkilendirilmiştir.^[1] BED hesaplamalarıyla, farklı fraksiyone şemalarla verilen dozları kıyaslamak ve ikinci seri ışınlamalarda da kordun maruz kaldığı kümülatif dozu hesaplayabilmek teorik olarak mümkün olmaktadır.

Spinal ikinci seri radyoterapi uygulanan bazı serilerde spinal kordun tolerans eşliğini ön gören BED değerleri bildirilmiştir.^[2-5]

Bu çalışmada, CyberKnife ile ikinci seri radyoterapi uyguladığımız 21 olguda SRS'nin etkinlik ve tolerebilitesini ve kümülatif BED değerleri ile toksisite ilişkisini araştırdık.

Hastalar ve Yöntem

Ağustos 2009 ve 2011 tarihleri arasında spinal veya paraspinal bölgeye lokal tümör progresyonu nedeniyle ikinci seri SRT/SRS uygulanan 21 olgu değerlendirildi (Tablo 1). SRS dozuna daha önce uygulanan radyasyon dozu, fraksiyonu, tümörün spinal kord ile yakınlığı ve iki radyoterapi arasındaki süre göz önünde bulundurularak hasta bazında karar verildi. Ayrıca dozlar, linear-kuadratik modelde $\alpha/\beta:2$ 'ye göre BED değerlerine çevrildi. BED hesaplaması şöyledir;

$BED = nd [1 + (d/\alpha/\beta)]$ (n= fraksiyon sayısı d= fraksiyon dozu). Bu formülle her bir hasta için SRT'de spinal kordun aldığı maksimum nokta dozuna göre hesaplanan BED2 değerleriyle, eski ışınlamaya bağlı BED değerleri toplanarak kümülatif BED değeri bulundu. İkinci seri stereotaktik radyoterapi dozu 1 fraksiyonda 6 Gy, 2 fraksiyonda 16 Gy, 3 fraksiyonda 21 Gy ve 5 fraksiyonda 30 Gy doz aralığında verildi.

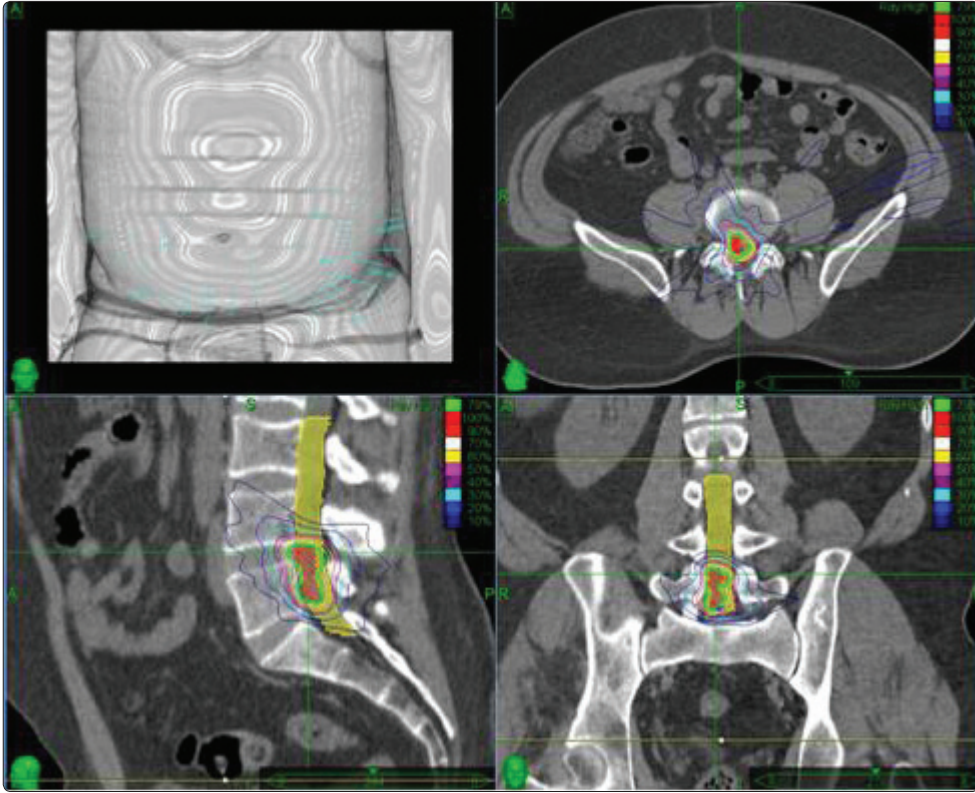
Radyocerrahi tedavisi için CyberKnife Robotik Radyo-

Tablo 1. Hasta özellikleri

Karakteristikler	Sayı (Yüzde)
Medyan yaş (dağılım)	53 (17-78)
Cinsiyet	
Erkek	11 (52.4)
Kadın	10 (47.6)
ECOG	
0-1	16 (76.2)
2	5 (23.8)
Primer tümör	
Akciğer Ca	4 (19)
Meme Ca	4 (19)
Multipl miyelom	3 (14)
Serviks Ca	2 (10)
Diğerleri	8 (38)
Lokalizasyon	
Servikal	4 (19)
Torakal	9 (43)
Lomber	8 (38)
Tutulu vertebra (n)	
1	11 (52.4)
≥2	10 (47.6)

cerrahi sistemi (Accuray, Sunnyvale, CA, ABD) kullanıldı. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), hedef tayininde yardımcı olması için bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleriyle füzyon edildi. Klinik tümör volümü (CTV), gross tümör volümüne (GTV) 2 mm marj verilerek elde edildi. Eğer lezyon spinal korda yakın komşulukta ise marj 1 mm ile sınırlandırıldı. Planlanan hedef volüm (PTV) için ayrı bir marj verilmedi (Şekil 1). İzleme metodu olarak XSight-Spine kullanıldı. Bu sistemle tümör yakınına veya içine işaretleyici koymaksızın SRS/SRT uygulamak mümkündür. Tedavi fraksiyone edildi ise iki tedavi arasında en az 24 saatlik ara verilmiştir. Tedavi planının değerlendirilmesinde Homojenite indeksi ve Konformalite indeksi gibi faktörler göz önünde bulundurulmuştur. (Konformalite indeksi (CI): Seçilen izodozun sardığı volüm/ Planlanan hedef volüm, Homojenite indeksi (HI): Max. tümör dozu/ Min. tümör dozu).

SRT'den ilki 2 ay sonra, diğerleri 3 ayda bir olmak üzere hasta takipleri MRG ile yapıldı. Lokal nüks MRG ile progresyonun tespit edildiği tarih olarak belirlendi. Lokal kontrol, MRG ile izlemde tedavi alanı içinde progresyon gözlenmemesi olarak tanımlandı. Lokal kontrol



Şekil 1. Spinal kord lezyonunda uygulanan stereotaktik radyocerrahinin tedavi planı.

Renkli şekil derginin online sayısında görülebilir (www.keahdergi.org)

süresi, radyocerrahi tarihi ile MRG'de lokal nüksün tespit edildiği tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı. Tüm sağkalım SRT tarihinden itibaren hesaplandı.

Tüm sağkalım ve lokal kontrol Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Değişkenler Fisher kesin testi ile karşılaştırıldı. Analiz için kullanılan değişkenler şunlardı:

Cinsiyet, yaş (≤ 55 veya > 55), tümör lokalizasyonu (servikal, torakal veya lomber), tutulu vertebra sayısı (1 veya > 1), 8 ve 10 Gy alan spinal kord volümü (≤ 5 cm³ veya > 5 cm³ olması), SRT fraksiyon sayısı (2 veya > 2), hedef volüm (≤ 20 cm³ veya > 20 cm³), tedaviler arası süre (≤ 12 ay veya > 12 ay), hedefin spinal korda yakınlığı (≤ 5 mm veya > 5 mm), spinal kordun aldığı kümülatif BED değeri (≤ 135 Gy veya > 135 Gy), spinal kordun aldığı maksimum nokta dozu (≤ 12 Gy veya > 12 Gy), konformalite indeksi değeri (≤ 1.2 veya > 1.2) ve homojenite indeksi değeri (≤ 1.3 veya > 1.3). P değeri ≤ 0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta ve tümör özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Te-

davi öncesinde hastaların 20'sinde (%95) ağrı, 9'unda (%42.8) ağrıya eşlik eden nörolojik (6 motor, 3 sensoriyal) semptomlar mevcuttu.

Tüm hastalar daha önce ortalama 30 Gy (20-50.4) ve ortalama 10 fraksiyonda (5-27) eksternal radyoterapi (ERT) almıştı. ERT ve SRS/SRT arası interval ortalama 18 (5-71) aydı. Tedavi özelliklerine ait bilgiler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Analiz esnasında %61.9 (13/21) hasta hayatta idi. Genel sağkalım 6 ayda %71.1, 12 ayda %56.6 olup, ortalama 11.7 (%95 CI: 8.8-14.6) aydı. Sağkalımı etkileyen istatistiksel olarak anlamlı bir parametre bulunamadı.

SRS sonrası 2. aydaki ilk değerlendirmede 20 (%95.2) olguda radyolojik kontrol sağlanırken (6 parsiyel, 14 stabil), 10 (%47.6) hastada (4 parsiyel, 6 tam) semptomatik yanıt elde edildi. Hastaların 10'unda (%47.6) semptomlar stabildi ve 1 (%4.8) hasta tedavi öncesi de semptomsuzdu. Hastaların 10'nunda tümör spinal korda 5 mm'den yakındı. Bu grupta semptomatik tam yanıt, tümörü spinal korddan 5 mm'den daha uzak olan hastalara göre daha az görüldü (1 hastaya karşın 5 hasta, $p=0.043$).

Tablo 2. Tedavi karakteristikleri

	Medyan	Dağılımlar
İlk radyoterapi (Gy)	30	(20-50.4)
İlk BED (Gy2)	75	(60-100)
ERT ve SRS arası süre (ay)	18	(5-71)
≥12	8	(38.1)
<12	13	(61.9)
Tümör volümü (cm ³)	35.33	(1.2-134.6)
SRT doz (Gy)	14	(6-30)
SRT fraksiyon	2	(1-5)
Maksimum tümör dozu (Gy)	18.75	(6.9-47)
Referans izodoz (%)	75	(63-81)
Konformalite indeks	1.29	(1.1-2.54)
Homojenite indeks	1.35	(1.23-1.59)
Işın sayısı	170	(86-350)
Maksimum spinal kord dozu (Gy)	12.13	(3.16-21)
Spinal kord		
V8Gy (cm ³)	3.2	(0-122)
V10Gy (cm ³)	0.78	(0-96)
V12Gy (cm ³)	0.037	(0-80)
Spinal kord kümülatif BED (Gy)	129	(81-165)

İzlem sonunda 2., 3., 6. ve 11. aylarda toplam 4 (%19) olguda lokal progresyon gözlemlendi. Lokal nüksüz sağ kalım 6. ve 12. ayda sırasıyla %93 ve %74.3 olup, ortalama 14.8 (%95 CI: 12.3-17.3) aydı. Lokal progresse hastaların 2'sinde parapleji gelişti. Üç hasta, sistemik hastalık progresyonun eşlik etmesiyle 6., 7. ve 11. aylarda kaybedildi. Bir hasta paraplejili olarak 17 aydır yaşamaya devam etmektedir. Hiçbir değişkenin lokal kontrol üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi tespit edilemedi.

Multipl miyelom tanılı hastaya eksternal radyoterapi-den 19 ay sonra L1-2 seviyesinde radyolojik progresyon ve ağrı şikayeti saptanması üzerine SRS uygulandı. SRS sonrası 8. ayda hastada radyolojik progresyon olmaksızın alt ekstremitelerde minimal parestezi saptandı. Spinal kord total BED değeri 127.5 Gy2 ve SRS ile maksimal spinal kord dozu 3 fraksiyonda 15.94 Gy'di. SRS ile 8 ve 10 Gy doz alan spinal kord volümü sırası ile 12.3 ve 7.8 cm³ olup 5 cm³'ten fazlaydı.

Hastalarımızda spinal kümülatif BED değerleri de dahil

Tablo 3. SRS'den 2 ay sonra tümörün spinal korda olan uzaklığına göre klinik ve radyolojik yanıt oranları

Tedavi yanıtı	≤5 mm		> 5 mm	
	Klinik n (%)	Radyolojik n (%)	Klinik n (%)	Radyolojik n (%)
Stabil	5 (50)	6 (60)	5 (45)	8 (73)
Parsiyel	4 (40)	3(30)	(-)	3(27)
Komplet	1 (10)	(-)	5 (45)	(-)
Progresif	(-)	1 (10)	1 (10)	(-)
Toplam	10 (100)	10 (100)	11 (100)	11 (100)

olmak üzere hiçbir parametre ile miyelopati riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Tartışma

Metastatik ve kötü performans durumuna sahip hastalıkta, SRS ile 2. seri radyoterapi yanıtının ve toksisitesinin değerlendirilmesi oldukça problemlidir bir durumdur.

M.D. Anderson kanser merkezinden yapılan faz I/II bir çalışmada, SRT uyguladıkları 63 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu hastaların 35'i (%56) daha önce ilgili bölgeden RT almışlardı, SRT 3 fraksiyonda toplam 27 Gy veya 5 fraksiyonda toplam 30 Gy şeklinde uygulanmıştı. Araştırmacılar, bir yıllık tümör progresyonsuz sağkalım oranını %84 olarak bildirmişlerdir. Hiçbir hastalarında grad 3-4 nörolojik defisit tespit edilmemiştir.^[6]

Pittsburgh Üniversitesi'nden tek fraksiyonda CyberKnife radyocerrahisi uygulanmış spinal metastazlı 344 hasta bildirilmiştir. Gerszten ve ark.nın^[7] yaptığı bu geniş hasta sayılı retrospektif çalışmada ortalama 20 Gy (12.5-25) ile hastaların %88'inde radyolojik kontrol sağlandığı rapor edilmiştir. Bu hastaların %69'u daha önceden radyoterapi almışlardı.

Kaliforniya Üniversitesi'nden yapılan bir başka seride 39 hasta ve 60 lezyona, medyan 3 fraksiyonda toplam 24 Gy spinal bölgeye SRT uygulanmıştır. Bu lezyonların 37'si daha önce radyoterapi görmüş idi. Daha önce radyoterapi gören ve görmeyen hastalar arasında lokal progresyon veya sağkalım farkı saptanmamıştır. Bu çalışmada toksisite profili düşük iken, grad 3-4 toksisite gözlenmemiştir.^[8] Bu sonuçlar daha önce ışınlanmış hastalarda stereotaktik radyoterapinin yapılabilirliğini göstermiştir.

Choi ve ark.^[9] 51 spinal metastazlı 42 hastaya CyberKnife ile tekrar radyoterapi uygulamışlardır. SRT dozu 1-5 fraksiyonda 10-30 Gy'dir. Ortalama spinal kordun tek fraksiyonda aldığı maksimum doz 12.1 Gy'dir. Ortalama 7 aylık takipte 6 ve 12 aylık lokal kontrol %87 ve %73, genel sağkalım ise %81 ve %68 idi. Bununla birlikte bu çalışmada tekrar ışınlama için geçen sürenin 12 aydan kısa olmasının lokal nüks açısından prediktör olduğunu bildirmişlerdir. Bir yıllık lokal kontrol 12 aydan uzun olanlarda %91'e karşılık, 12 aydan kısa olanlarda %31 ($p<0.006$) bulunmuştur. SRT den 6 ay sonra 1 hastada radyasyon ile ilişkili miyelopati tespit etmişlerdir. Bu hastada maksimal spi-

nal kord dozu 2 fraksiyonda 19.25 Gy idi.

İkinci seri ışınlamalarda radyasyon miyelopati riski, spinal kordun aldığı BED değeri ile ilişkilidir.^[1] Rades ve ark.^[2] çalışmalarında, spinal bölgeye hipofraksiyone ikinci seri eksternal radyoterapi (1x8 Gy veya 5x3 Gy veya 5x4 Gy) uyguladıkları 62 hastada toplam BED değerinin <100 Gy2 olmasının güvenilir olduğunu bildirmişlerdir. Nieder ve ark.^[3,4] ise spinal bölgeye başlangıç tedavisi olarak 98 Gy BED değerinin aşılmaması ve iki radyoterapi arası sürenin 6 aydan uzun olması durumunda, kümülatif BED değerinin 135 Gy altında tutulmasının toksisite açısından güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.

Sahgal ve ark.^[5] ise spinal SRS sonrası radyasyon ile ilişkili miyelopati gelişen 5 olgu bildirmişlerdir. Çalışmalarında SRT ile "tecal sac" lojuna tek fraksiyonda maksimum nokta doz olarak 10 Gy, 5 fraksiyonda ise 30 ile 35 Gy ($\alpha/\beta:2$ 'ye göre 2 Gy eşdeğeri doz) doz verilebileceğini bildirmişlerdir.

Benzil ve ark.^[10] 31 hastaya spinal SRS uygulamışlardır. Stereotaktik radyocerrahinin uygun dozlarda güvenli ve etkili ağrı palyasyonu sağladığını göstermişlerdir. Bu çalışmada BED değeri 60 Gy üzerine çıktığında radikülit riskinin arttığı vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda 1x6 Gy, 2x8 Gy, 3x7 Gy veya 5x6 Gy dozları kullanılmıştır. Spinal kordun aldığı ortalama kümülatif BED değeri 129 Gy2'dir (81-165). Çalışmamızda 1 hastada grad 2 radyasyon ile ilişkili miyelopati saptanmıştır. Bu hastada spinal korda uygulanan toplam BED değeri 127.5 Gy ve spinal korda SRT ile verilen maksimum doz 3 fraksiyonda 15.94 Gy'dir. Kümülatif BED değerleriyle ve spinal kordun aldığı maksimum dozlarla, ne toksisite ne de lokal kontrol arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Sonuç olarak, daha önce radyoterapi görmüş spinal metastazlı olgularda SRT/SRS kabul edilebilir toksisite oranlarıyla tercih edilebilir bir tedavi seçeneğidir. Mevcut çalışmalar ışığında iki radyoterapi arası süre 12 aydan uzun olan olgularda ve spinal kümülatif BED2 değerlerinin hesaplanarak karar verilmesi (100-135 Gy2) durumunda sonuçlar kabul edilebilir düzeydedir. Bizim çalışmamızdan çıkan sonuç ise tümörün spinal korda 5 mm'den daha yakın olduğu olgularda tatmin edici klinik yanıt oranlarında düşüş olduğudur. Yapılacak geniş hasta sayılı prospektif çalışmalar, spinal bölgeye uygulanacak SRS/SRT, dozu ve fraksiyonu ve uygun hasta seçimi ile ilgili daha yararlı bilgiler sunacaktır.

Kaynaklar

1. Wong CS, Van Dyk J, Milosevic M, Laperriere NJ. Radiation myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(3):575-81.
2. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Hoskin PJ. Spinal reirradiation after short-course RT for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):872-5.
3. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):851-5.
4. Nieder C, Milas L, Ang KK. Tissue tolerance to reirradiation. *Semin Radiat Oncol* 2000;10(3):200-9.
5. Sahgal A, Ma L, Gibbs I, Gerszten PC, Ryu S, Soltys S, et al. Spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(2):548-53.
6. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, Mathews LA, Mahajan A, Allen PK, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 2007;7(2):151-60.
7. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32(2):193-9.
8. Sahgal A, Ames C, Chou D, Ma L, Huang K, Xu W, et al. Stereotactic body radiotherapy is effective salvage therapy for patients with prior radiation of spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):723-31.
9. Choi CY, Adler JR, Gibbs IC, Chang SD, Jackson PS, Minn AY, et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of spinal metastases recurring in close proximity to previously irradiated spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):499-506.
10. Benzil DL, Saboori M, Mogilner AY, Rocchio R, Moorthy CR. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for tumors of the spine. *J Neurosurg* 2004;101 Suppl 3:413-8.