

Medicinos studijų programa
Hematologijos ir onkologijos klinika

Rūta Uksaitė, 6 kursas, 17 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Stereotaksinė radiochirurgija onkologijoje

Stereotactic radiosurgery in oncology

Darbo vadovas

Dr. Rita Steponavičienė

Klinikos vadovas

Prof. Dr. Laimonas Griškevičius

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: ruta.uksaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. ĮVADAS

1.1. Stereotaksinės radioterapijos svarba onkologijoje

1.2. Tikslas ir uždaviniai

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. SRS, SBRT terminų aprašymas

2.2. Naudojamos technologijos ir įranga

2.2.1. Gamma Knife sistema

2.2.2. LINAC ir HyperArc sistema

2.3. Gydytinės lokalizacijos

2.3.1. Galvos smegenų navikai

2.3.2. Metastazės galvos smegenyse

2.3.3. Plaučių navikai

2.3.4. Kaulų ir nugaros smegenų navikai

2.4. Stereotaksinės radioterapijos šalutinės reakcijos

3. KLINIKINIŲ ATVEJŲ ANALIZĖ

3.1. Klinikinis atvejis Nr. 1

3.2. Klinikinis atvejis Nr. 2

3.3. Klinikinis atvejis Nr. 3

4. DISKUSIJA

5. REKOMENDACIJOS IR IŠVADOS

6. LITERATŪRA

SANTRUMPŲ ŽODYNAS

BED – (angl.: biologically effective dose) biologiškai efektyvi dozė

CBCT – (angl.: cone beam computed tomography) 3D kompiuterinė tomografija

CTCAE – (angl.: common terminology criteria for adverse events) dažniausių šalutinių reakcijų kriterijai

CTV – (angl.: clinical target volume) klinikinis tikslinis tūris

GK – (angl.: gamma knife) gama peilis

GTV – (angl.: gross tumour volume) bendras naviko tūris

IMRT – (angl.: intensity – modulated radiation therapy) intensyvumo moduliuojama radioterapija

KT – kompiuterinė tomografija

LINAC – (angl.: linear accelerator) linijinis greitintuvas

MLC – (angl.: multileaf collimator) daugiasluoksnis kolimatorius

MRT – magnetinio rezonanso tyrimas

NSLPV – nesmulkiaūstelinis plaučių vėžys

PET-KT – pozitronų emisijos ir kompiuterinės tomografijos

PTV – (angl.: planning target volume) planavimo tikslinė apimtis

SBRT – (angl.: stereotactic body radiotherapy) stereotaksinė kūno radioterapija

SRS – (angl.: stereotactic radiosurgery) stereotaksinė radiochirurgija

VMAT – (angl.: volumetric modulated arc therapy) tūrinė moduluota arkinė sistema

WBRT – (angl.: whole brain radiotherapy) visų galvos smegenų radioterapija

SANTRAUKA

Pavadinimas: Stereotaksinė radiochirurgija onkologijoje

Stereotaksinė radiochirurgija (SRS) ir stereotaksinė kūno radioterapija (SBRT) yra modernūs spindulinės terapijos metodai, leidžiantys itin tiksliai skirti dideles jonizuojančiosios spinduliuotės dozes navikinams audiniams, kartu maksimaliai sumažinant apšvitos poveikį aplinkiniams sveikiems audiniams ir rizikos organams. Tobulėjant vaizdinimo, paciento imobilizacijos bei spinduliuotės planavimo technologijoms, šie metodai tampa vis svarbesne onkologinio gydymo dalimi tiek intrakranijinių, tiek ekstrakranijinių navikų atvejais.

Tikslas: išanalizuoti stereotaksinės spindulinės terapijos šiuolaikinės pritaikymo galimybes ir įvertinti jos klinikinį efektyvumą ir taikymo pagrįstumą galvos smegenų, plaučių ir kaulų vėžinių navikų gydyme, išanalizavus dozimetrinius planus.

Uždaviniai: Pristatyti pagrindines stereotaksinės radioterapijos gydymo pritaikymui naudojamas technologijas bei įrangą; apžvelgti pasaulyje ir Lietuvoje naudojamas galvos smegenų, plaučių ir kaulų navikų gydymo spinduline terapija indikacijas bei jas palyginti su kitais vėžio gydymo metodais; išanalizuoti su stereotaksinės radiochirurgijos taikymu susijusias dažniausias ūmines ir vėlyvasias šalutines reakcijas į gydymą.

Metodai: Darbe atliekama mokslinės literatūros apžvalga ir atrinktų Nacionalinio vėžio centro pacientų klinikinių atvejų analizė. Taip pat, nagrinėjami tarptautinių klinikinių gairių, sisteminių analizių ir klinikinių tyrimų duomenys. Literatūros šaltiniai atrenkami vadovaujantis tyrimų metodologine kokybe ir aktualumu nagrinėjamai temai.

Rezultatai: Pasitelkiant stereotaksinę radioterapiją vėžio gydymui, galima užtikrinti optimalią lokaliai ligos kontrolę, trumpesnę gydymo trukmę ir mažesnę vėlyvųjų nepageidaujamų šalutinių reiškinių riziką. Tačiau tam tikrose klinikinėse situacijose stereotaksinės radioterapijos taikymas vis dar išlieka ribotas bei reikalauja toliau vystomų klinikinių tyrimų.

Išvados: Šiuo metu, naujausioje klinikinėje literatūroje randama informacija pagrindžia saugų ir efektyvų stereotaksinės radiochirurgijos pritaikymą galvos smegenų, plaučių ir stuburo bei kaulų navikams ir metastazėms, vadovaujantis klinikiniais tyrimais patvirtintais dozimetriniais planais.

Raktiniai žodžiai: Stereotaksinė radiochirurgija, Galvos smegenų navikai, Plaučių navikai, Kaulų ir nugaros smegenų navikai.

SUMMARY

Title: Stereotactic radiosurgery in oncology

Stereotactic radiosurgery (SRS) and stereotactic body radiotherapy (SBRT) are advanced radiation therapy techniques that enable the highly precise delivery of large doses of ionizing radiation to tumor tissues while minimizing radiation exposure to surrounding healthy tissues and organs at risk. With ongoing advances in imaging, patient immobilization, and radiation treatment planning technologies, these modalities are becoming an increasingly important component of oncological treatment for both intracranial and extracranial tumors.

Purpose: To analyze modern applications of stereotactic radiation therapy, its clinical effectiveness and validity based on dosimetric plans in the treatment of brain, lung and bone cancer.

Tasks: To present the main technologies and equipment used for the application of stereotactic radiotherapy; to review the indications for radiation therapy in the treatment of brain, lung, and bone tumors used worldwide and in Lithuania and to compare these indications with other oncological treatment modalities; and to analyze the most common acute and late treatment-related adverse effects associated with the use of stereotactic radiotherapy.

Methods: This study comprises a narrative review of scientific literature and an analysis of selected clinical cases from the National Cancer Center. In addition, data from international clinical guidelines, systematic reviews, and clinical trials are examined. Literature sources were selected based on their methodological quality and relevance to this topic.

Results: The use of stereotactic radiotherapy in cancer treatment provides high rates of local disease control, shorter treatment duration, and a lower risk of late treatment-related adverse effects. However, in certain clinical situations, the application of stereotactic radiotherapy remains limited and requires further clinical investigation.

Conclusions: The information found in the latest clinical literature supports safe and effective application of stereotactic radiosurgery for brain, lung, spine, bone tumors and metastases, following dosimetric plans validated in clinical trials.

Keywords: Stereotactic radiosurgery, Brain tumors, Lung tumors, Bone and spine tumors.

1. ĮVADAS

1.1. Stereotaksinės radioterapijos svarba onkologijoje

Spindulinės terapijos onkologijoje svarba, šiuolaikiniame pasaulyje, yra subalansuoti teigiamą, priešnavikinį spindulinės terapijos – stereotaksinės radioterapijos (SRT), poveikį su jonizuojančiosios spinduliuotės sukeltu toksiškumu. Todėl radioterapijos tikslas apšvitą pacientams skirti siekiant kuo didesnio technologinio tikslumo – taip ši sistema suteikia galimybę optimizuoti terapinį santykį, padidinant ligos kontrolę ir ribojant gydymo keliamą toksiškumą. Stereotaksinės radiochirurgijos (SRS) sukūrimas ir tolimesnis vystymas bei pritaikymas gydyme yra svarbus žingsnis siekiant šio tikslo [1].

Stereotaksinė radiochirurgija – tai neinvazyvus, veiksmingas ir sąlyginai saugus spindulinio gydymo metodas, naudojamas intrakranijinių ir ekstrakranijinių metastazių bei pirminių navikų šalinimui, skiriant vienkartinai dideles apšvitos dozes. Stereotaksinė radiochirurgija pirmą kartą aprašyta 1951 m., švedų neurochirurgo Lars Gustaf Fritiof Leksell (1907-1986 m.), tačiau pradėta naudoti tik septinto dešimtmečio viduryje, sukūrus specializuotą įrangą – gama peilį (angl.: *Gamma Knife* – GK) [1]. Ši technologija pirmą kartą panaudota arterioveninių malformacijų gydymui bei pastebėtas veiksmingumas kaukolės pamato navikams – meningiomoms ir vestibulinėms švanomoms. Su laiku, pradėta atsirasti galimybei SRS naudoti ne tik kaip eksperimentinį gydymą, bet, dėl mažo šalutinių gydymo simptomų pasireiškimo ir greito rezultato stebėjimo, skirti kaip kliniškai naudingą navikų šalinimo būdą. Įdiegus specialią daugialapę diafragmą į linijinį greitintuvą (angl.: linear accelerator – LINAC), atsiranda galimybė stereotaksinę radioterapiją skirti ne tik intrakranijinių, bet ir ekstrakranijinių navikų bei metastazių šalinimui. Taip vis dažniau sukuriamą galimybę kontroliuoti ligos plitimą neoperabiliems pacientams bei pagerinti atsaką į kartu gaunamą kitą sisteminį gydymą. Šiuo metu SRS dažniausiai pritaikoma gydant galvos smegenų, plaučių ir kaulų navikus ir metastazes juose. Tačiau dar ne visiems klinikiniais onkologiniams atvejams SRS taikymas yra griežtai apibrėžtas, o tai didina šalutinių simptomų pasireiškimo tikimybę ir ligos eigos bei jos kontrolės nenusipėjamumą. Todėl reikalingas nuolatinis klinikinių tyrimų vykdymas bei jų rezultatų nagrinėjimas ir lyginimas, taip siekiant sukurti kuo tikslesnes gydymo stereotaksine radiochirurgija gaires.

1.2. Tikslas ir uždaviniai

Šio darbo tikslas – išanalizuoti stereotaksinės spindulinės terapijos šiuolaikinės pritaikymo galimybes ir įvertinti jos klinikinį efektyvumą ir taikymo pagrįstumą galvos smegenų, plaučių ir kaulų vėžinių navikų gydyme, išanalizavus dozimetrinius planus.

Darbo uždaviniai:

1. Pristatyti pagrindines SRS/SBRT gydymo pritaikymui naudojamas technologijas bei įrangą;
2. Apžvelgti pasaulyje ir Lietuvoje naudojamas galvos smegenų, plaučių ir kaulų navikų gydymo spinduline terapija indikacijas bei jas palyginti su kitais vėžio gydymo metodais;
3. Išanalizuoti su SRS ir SBRT taikymu susijusias dažniausias ūmines ir vėlyvasias šalutines reakcijas į gydymą.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. SRS, SBRT terminų aprašymas

SRS ir stereotaksinė kūno radioterapija, dar kitaip žinoma kaip stereotaksinė abliacinė kūno radioterapija (SABR), reiškia labai konformišką, tikslinį spinduliuotės tiekimą, kurį įgalina pažangios technologinės galimybės – greitintuvai: tai apima jonizuojančios spinduliuotės tiekimo sistemos, tokios kaip LINAC, Gamma Knife, Hyper Arc, Protonų Radioterapija; kartu su naviko – taikinio, organų – taikinių vaizdinimu naudojant kompiuterinę tomografiją (KT), magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) ir pozitronų emisijos tomografijos kompiuterinę tomografiją (PET-KT); bei paciento greitintuve pozicionavimas specialiomis priemonėmis. SRS atsiradimo metu galima pastebėti, jog, lyginant su tradicinės radioterapijos frakcionavimu, kurio dozės paprastai varijuoja tarp 1,8–2,0 Gy, o daugelio piktybinių navikų pilnas radikalus gydymo kursas yra 20–45 frakcijos, stereotaksiniai metodai buvo sukurti siekiant pagydyti pacientą per trumpesnę laiką skiriant mažiau gydymo frakcijų ir realizuojant dideles dozes, kai vienos frakcijos dozė didesnė nei 4 Gy. Tačiau plačiau taikant šią gydymo techniką, pastebima, jog tokiu atveju, organai – taikiniai, esantys arti rizikos organų, gauna nepakankamą apšvitos dozę, nors rizikos organai apsaugomi. Todėl, tiek intrakranijinės SRS, tiek ekstrakranijinės

SBRT frakcijų skaičius ir dozė per vieną frakciją didinami, frakcijų skaičių padidinant nuo anksčiau atliekamų 1 – 3 frakcijų iki 1 – 5 frakcijų per vieną gydymo kursą. Tiek SRS, tiek SBRT frakcijos dozė didinama iki 6 Gy ir daugiau, taip greičiau pasiekiant biologiškai efektyvią dozę (angl.: *Biologically Effective Dose* – BED), kuri paprastai gaunama didesnė nei įprastos radioterapijos metu. Pagrindinė formulė, nurodanti radiobiologinį jonizuojančiosios spinduliuotės poveikį sveikiems audiniams bei navikui, yra žymima BED₁₀, kuri apibūdina spinduliuotės poveikį, atsižvelgiant į ją gaunančių audinių radiojautrumą, vienos frakcijos dozę bei suminę dozę [2]. Teisingas dozės apskaičiavimas, naudojantis šia formule (1 paveikslas), gali užtikrinti efektyvią naviko kontrolę, kartu nepadarant didelės žalos šalia esantiems sveikiems audiniams ar organams.

1 paveikslas. Biologiškai efektyvios dozės apskaičiavimo formulė.

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

Šaltinis: Biological effective dose and tumor control probability modeling using the mim® software suite.

Kadangi pagrindinis SBRT pritaikymo principas yra kuo didesnė vienkartinė apšvitos dozė, todėl didėja rizika toksinį jonizuojančios spinduliuotės kiekį skirti į sveikus greta naviko esančius audinius ir organus. Dėl šios priežasties, kartu ir dėl tikslesnės naviko lokalizacijos, naudojamos specializuotos kūno imobilizacijos/fiksacijos priemonės: kietintas, plono anglies pluošto galvos tinklelis intrakranijinei SRS ir specifškai pacientui išlietas rėmas fiksacijai esant krūtinės bei juosmens SBRT. Taip pat, spindulinę terapiją skiriant į krūtinės ląstos arba juosmens organus – taikinius, atliekant paruošiamąjį radiologinį vaizdinimą (KT, MRT) ir vėliau skiriant gydymą, naudojama kvėpavimo kontrolės technika, sveikų audinių pažeidimo rizikai sumažinti. Tyrimo metu išmatuojama ir fiksuojama paciento giliausio įkvėpimo ir giliausio iškvėpimo pozicija, kurią, spindulių teikimo metu greitintuve, prašoma paciento atkartoti sulaikant kvėpavimą maksimalaus įkvėpimo pozicijoje. Apsaugoti rizikos organus bei sveikus audinius, tuo pačiu navikinėms ląstelėms skiriant pakankamą apšvitos tūrį, bandoma ir atliekant organo – taikinio bei aplinkinių struktūrų apibrėžimus, todėl, vadovaujantis pasaulinėmis SRS/SBRT gydymo gairėmis, uždedamos planavimo tikslinės apimtys

(angl.: *Planning Target Volume* – PTV) ribos. Jos formuojamos pagal apibrėžtą bendrą naviko tūrį (angl.: *Gross Tumour Volume* – GTV), kuris aiškiai matomas radiologiniuose vaizduose ir prie to pridėdant kelis milimetrus ir taip sukuriamas klinikinis tikslinis tūris (angl.: *Clinical Target Volume* – CTV), kuris apima nuspėjamą sritį aplink naviką, dėl galimo, tačiau vaizdiniuose tyrimuose nematomo navikinių ląstelių išplitimo.

Tinkamą spinduliuotės skyrimo vietą stebėti padeda ir moderni radiologinio vaizdinimo sistema, integruota į linijinius greitintuvus, kuria paciento pozicionavimas, organo – taikinio tiksli vieta ir rizikos organų pozicijos gali būti stebimos realiu laiku prieš pat jonizuojančiosios spinduliuotės skyrimą ir, kai kuriais atvejais, frakcijos atlikimo metu. Taip mažinama rizika sveikiems audiniams bei organams ir didinama apšvitos dozė taikiniui, reaguojant į paciento kūno apimties ar anksčiau fiksuotos pozicijos pokyčius.

2.2. Naudojamos technologijos ir įranga

2.2.1. Gamma Knife sistema

Gama peilio radiochirurgija naudojama gydant gerybinius ir piktybinius intrakranijinius navikus ir įvairias nenavikines ligas, įskaitant arterioveninę malformaciją ir trišakio nervo neuralgiją [3]. GK radiochirurgijoje naudojama kobalto-60 192 gama spindulių šaltiniai, susisiekiantys viename taške – radiologiniuose vaizduose suplanuotoje naviko lokalizacijoje, bei 4, 8 ir 16 kūginių kolimatoriaus variantų. Pasirenkant tam tikrus kolimatoriaus dydžius ir juos išdėliojant atitinkama tvarka, gaunama reikalinga pasirinktam taikiniui dozės konfiguracija. Šis gydymo būdas paprastai apima multidisciplininę medicinos gydytojų ir personalo komandą – neurochirurgą, neurologą, onkologą, radioterapeutą, medicinos fiziką, radiologijos technologą, anesteziologą [4]. Procedūra prasideda nuo standaus, metalinio galvos rėmo naudojimo, paciento galvos imobilizacijai. Rėmas įstatomas chirurginės procedūros metu, vietinėje nejautoje, nes, paprastai, tai apima 4 kaiščių rėmo išdėstymą aplink didžiausią kaukolės ašinį perimetrą, kuris vėliau lokalizuojamas stereotaksinėje koordinatų sistemoje. Tačiau, toks pasiruošimas užtrunka ilgai ir reikalauja nemažos intervencijos. Taip pat GK sistemos frakcijų negalima atkartoti, jei rėmas nuimamas, todėl negalima atlikti kelių GK stereotaksijos seansų, nebent galvos rėmas būtų laikomas vietoje arba jei nuoseklūs galvos rėmo fiksavimai būtų atliekami kartu su stereotaksiniu vaizdavimu kiekvienam uždėjimui [3]. Todėl su šia sistema pradedama naudoti 3D kompiuterinė tomografija (angl.: *Cone Beam Computed Tomography* – CBCT),

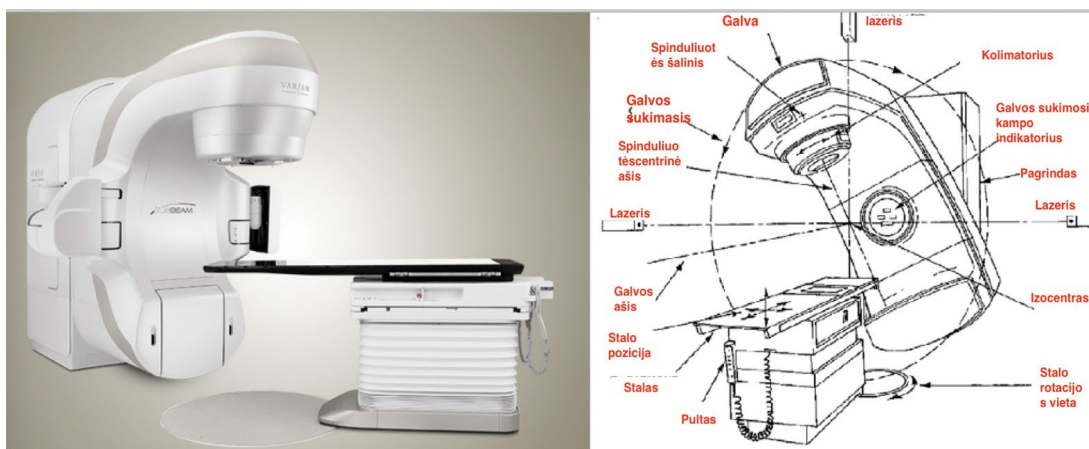
suteikianti aukštos rezoliucijos tūrinius vaizdus ir atitinkanti nuo 0.12 mm iki 0.04 mm tikslumą, bei 3D infraraudonųjų spindulių kamera (angl.: *Couch-Mounted Infrared Camera*). Kartu sudaroma Gamma Knife® Icon™ sistema, padedanti sekti paciento judesius tiek išorinius, tiek organizmo viduje, naudojant neinvazyvią įrėminimo sistemą – lengvą termoplastiko kaukę [5]. Tačiau ši fiksavimo technika spinduliavimo į naviką tikslumą gali sumažinti nuo maždaug 0,5 mm paklaidos iki 0,5 – 1,5 mm paklaidos vidurkio, todėl rečiau renkamas tokiu būdu spinduliuoti daug taškinių metastazių ar mažų navikų iki 1cm dydžio [6,7]. Tačiau GK sistema išlieka aktualia gydant pavienius ir didesnius, virš 1 cm dydžio, metastatinius židinius, dėl savo galimybės sutelkti didelę apšvitos dozę, su maksimaliu gradientu [6,7]. Šiuo metu Lietuvoje SRS su GK sistema atliekama Kauno Klinikose, kuriose dažniausiai naudojama fiksacija metaliniu rėmu, jei pacientui visas gydymas atliekamas per vieną dieną. Prieš gydymo planavimą ir procedūros metu atliekama KT, MRT ir, jei reikalinga, galvos smegenų angiografija. Klinikos, taip pat, suteikia galimybę paciento gydymą išplėsti į kelias frakcijas, tokiu atveju, išliejama speciali pacientui termoplastiko kaukė ir naudojama CBCT stebėjimo sistema [8].

2.2.2. LINAC ir HyperArc sistema

Geresnė alternatyva pasaulyje ir Lietuvoje tampa linijinio greitintuvo (angl.: *Linear Accelerator*) sistema, kartu su jos patobulinta platforma HyperArc™ (angl.: *HA, Varian Medical System*) (2 paveikslas). SRT per LINAC sistemą tiekiamas, esant kūgio-pagrindo (angl.: *Cone-beam*) arba daugialapio kolimatoriaus (angl.: *Multileaf Collimator* – MLC) kontrolei (3 paveikslas) [9]. HyperArc yra naujesnė technika, suteikianti galimybę gydymą realizuoti keliose plokštumose (nekoplanariniais laukais), kartu užtikrinant patogesnę, lyginant su GK, imobilizaciją ir greičiau sukuriamus dozimetrinius planus [10]. Sistemoje integruota: vaizdiniu būdu valdoma radioterapija (angl.: *Image-Guided Radiotherapy* – IGRT) stereotaksijos realizavimui, paciento imobilizacija ir gydymo planavimas [11]. IGRT realizuojama pasitelkiant CBCT arba kūno pagrindo sekimą realiu laiku. Šiuose greitintuvuose naudojamos dviejų rūšių spinduliavimo sistemos – intensyvumo moduluojama spindulinė terapija (angl.: *Intensity-Modulated Radiation Therapy* – IMRT) ir patobulinta jos versija – tūrinė moduluota arkinė sistema (angl.: *Volumetric Modulated Arc Therapy* – VMAT). Pirmoji, IMRT, sistema siunčia atitinkamas apšvitos dozes į naviką keliais, mažesnės dozės spinduliais, ne vienu spinduliuotės pluoštu, iš statiškos, nesikeičiančios pozicijos, todėl reikalingas fizinis paciento pozicionavimas gydymo procedūros metu. VMAT veikimo principas panašus, tačiau

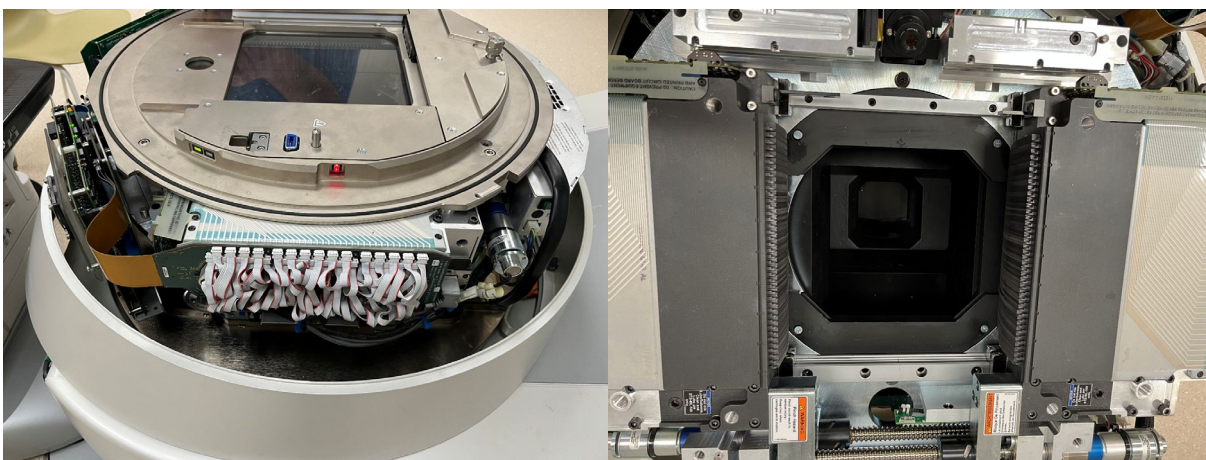
jos metu spinduliai siunčiami veikiant arkiniam greitintuvo sukimuisi, galinčiam aplink taikinį apsisukti 360 laipsnių kampu. Jos metu geriau prisitaikoma prie paciento gulėjimo pozicijos, jos nekeičiant, tiksliau apsaugant sveikus paciento audinius, tuo pačiu suteikiant reikiamą jonizuojančios spinduliuotės dozę į visą naviko tūrį ar kelis navikinius židinius, vienos frakcijos metu. LINAC ir HyperArc sistemų spindulių skyrimas paprastai vyksta per vieną izocentrą, naudojant kelių spinduliavimo lankų kampų kombinacijas ir MLC formavimą. Tai leidžia greičiau apšvitinti kelias metastazes taikant tą pačią frakciją. Naudojant šią techniką dažnai pasiekiamas aukštas konformiškumas ir reikiamas spinduliuotės gradientas [6]. Taip pat, ši sistema leidžia greitintuvo stalą valdyti 0,3 – 0,5 mm ir 0,3 laipsnių kampo tikslumu, o kartu naudojant CBCT, net esant 0,5 laipsnių kampo netikslumui, naviko-taikinio dozės padengimas išlieka didesnis arba lygus 95 proc. planuotos dozės (toliau PD). Tačiau PD dydis mažėja kartu su didėjančiu laipsnių nuokrypiu nuo naviko-taikinio [12]. Taip pat, LINAC nuo Gama peilio sistemos skiriasi procedūros atlikimo greičiu. Taikant LINAC sistemos stereotaksinę radiochirurgiją trims galvos smegenų metastazėms, procedūros atlikimo laiką galima sutrumpinti iki vidutiniškai 6 minučių, kai radiochirurginė procedūra, taikant Gama peilį tam pačiam metastazių skaičiui, pailgėja iki vidutiniškai 45 – 50 minučių. Esant dvylikai galvos smegenų metastazių ir taikant LINAC sistemą gydymo frakcija užtrunka iki maždaug 9 minučių, o Gama peilio procedūros metu – vidutiniškai iki 2,5 valandų [12].

2 paveikslas. Linijinis greitintuvas LINAC.



Šaltinis: International atomic energy agency.

3 paveikslas. Linijinio greitintuvo LINAC sandara, MLC.



Šaltinis: Nacionalinis Vėžio Centras.

2.3 Gydytinės lokalizacijos

2.3.1 Galvos smegenų navikai

Sukūrus Gamma Knife technologiją, pirmasis navikas, kuriam taikyta SRS 1969 m., buvo kaukolės pamato gerybinis navikas – vestibulinė švanoma, dar kitaip žinoma kaip akustinė neuroma [13]. Tai lėtai augantis galvos smegenų navikas, susiformuojantis dėl patologiškai padidėjusios Švano ląstelių (neurolemocitų) gamybos, kurios supa aksonus periferinėje nervų sistemoje (toliau PNS) ir formuoja mielino dangą [14]. Švano ląstelės svarbios esant PNS aksonų pažeidimui ir greitai jų regeneracijai. Tačiau vestibulinės švanomos atveju ląstelės auga ant vestibulokochlearinio nervo, taip sukeldamos klausos netekimą, tinitą, koordinacijos sutrikimus, susilpnėjusius pojūčius veide. Pagal Pasaulinę sveikatos organizaciją, šis gerybinis navikas priskiriamas pirmos klasės gerybiniais navikams ir 90% procentų pacientų jos pasitaiko kaip pavieniai navikai [15]. Tačiau kitiems galimas vestibulinių švanomų atsinaujinimas ir nors šių ląstelių patologinio padidėjimo priežastys nėra tiksliai žinomos, tai asocijuojama su tokiais sindromais kaip antro tipo neurofibromatozė, švanomatozė ir Carney kompleksas [15]. Todėl atsiranda multidisciplininės medicininės komandos svarba bei tinkamo gydymo parinkimas. Mažesnes nei 3 cm dydžio, neprogresuojančias bei klinikinių simptomų nesukeliančias švanomas rekomenduojama aktyviai stebėti ir kasmet atlikti galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą. Nors, anksčiau tai ir buvo pirmasis SRS spinduliuotę gavęs galvos smegenų navikas, tačiau dabar simptomus sukeliantiems ir dideliems (>3 cm), pagal Koos klasifikaciją IV klasės, navikams dažniau taikomas chirurginis gydymas. Dėl mažesnės veidinių nervų pažeidimo tikimybės

naudojama retrosigmoidinė arba translabyrinthinė naviko prieiga, tačiau vidurinės duobės (angl. *middle fossa*) chirurginė prieiga siejama su didesne tikimybe išsaugoti klausą šalinant mažo dydžio švanomas. Kadangi taikant neurochirurgiją dažnai reikalinga ilga hospitalizacija, tam, kad jos būtų galima išvengti, kartais renkamas SRS, taip kartu bandant išsaugoti ir klausos funkciją [13]. 2022 metais atliktame sisteminiame tyrime, kuriame lyginamos vestibulinės švanomos chirurginis ir radiochirurginis gydymai, stebėti geresni (~23 kartus) rezultatai išsaugant klausos funkciją, veidinio paralyžiaus pasireiškimo tikimybės sumažėjimą (17 kartų mažiau) ir stebimas trumpesnis hospitalizacijos laikas [16]. Gydymų navikų dydis tyrime svyruoja nuo 2 cm iki 2,5 cm: unilateralinės vestibulinės švanomos diametras ne didesnis nei 2,5 cm su fiksuojamu didėjimu arba didesnis nei 2 cm smegenėlių pontiniame (angl.: *Cerebellopontine*) kampe. Vidutinė spindulinės terapijos dozė tyrime, skirta naviko ribai, nuo 12 Gy iki 12,5 Gy [16]. 12 – 13 Gy gama spinduliuotės dozė vestibulinės švanomos gydymui, taip pat, rekomenduojama ir remiantis ASTRO (angl.: *American Society for Radiation Oncology*) gairėmis, kartu atliekant MRT kontrolę [17].

Šis radiochirurginis būdas pradėtas naudoti ir vieno dažniausių intrakranijinio centrinės nervų sistemos (CNS) naviko, meningiomas, gydymui. I tipo meningiomas yra dažniausia kliniškai diagnozuojama forma, pasižyminti lėtu augimu. II tipo meningiomas, dar kitaip žinomos kaip atipinės, pasižymi dažnesniu naviko ataugimu po jo chirurginio pašalinimo ir pasireiškiančios keliais histologiniais variantais, tokiais kaip chordoidinių arba skaidriųjų ląstelių meningiomas. Tačiau svarbiausia ir onkologiniam gydymui aktualiausia yra III tipo anaplastinė meningioma, kuri laikoma piktybine naviko forma ir pasižymi greitu augimu bei vėžinių ląstelių plitimu ne tik CNS sistemoje, bet ir kituose organuose. Tiek gerybinėmis, tiek piktybinėmis laikomų meningiomų augimas kliniškai gali pasireikšti šiais simptomais: regos sutrikimu, klausos ar uoslės praradimu, rytiniu galvos skausmu ir traukuliais [18]. Esant naviko aplinkinių audinių ir nervų spaudimui bei pasireiškiant simptomams, vis dar dažniausiai pasirenkamas meningiomų gydymo būdas yra chirurginis šalinimas (92% visų diagnozuojamų meningiomų), prieš tai taikant ją maitinančių kraujagyslių endovaskulinę embolizaciją, jog būtų išvengta didelio intrakranijinio kraujavimo [19]. Tačiau, navikui esant per arti kritinių galvos smegenų struktūrų, vis dažniau renkamas taikyti SRS ne tik kaip papildomą pooperacinį gydymą, bet ir kaip pirminį meningiomas šalinimo būdą. Pagrindinės gydymo spinduline terapija indikacijos, kuriomis šiuo metu vadovaujamasi sprendžiant SRS pasirinkimą lemia meningiomas dydis, jos turi būti mažesnės nei 3 cm ir radiologiškai didėjančios, taip pat, paciento bendra būklė – kuriems dėl gretutinių būklių yra didelė chirurginės operacijos rizika [19]. Svarbu atkreipti dėmesį, jog didesnėms nei 4 cm,

tačiau esančioms kaukolės pamate meningiomas, kurių negalima pašalinti nesukeliant rimtų neurologinių pažeidimų, taip pat rekomenduojamas radiochirurginis gydymas. SRS svarstytinas esant kavernozinio ančio srities meningiomas, paraseliarinės meningiomas, daugybinėms ir atipinėms meningiomas bei recidyvuojančioms meningiomas po anksčiau taikyto spindulinio gydymo. Rekomenduojama meningiomų gydymo dozė yra didesnė nei 13 Gy, tačiau šiems navikams esant dideliems – naudojamas frakcionuotas spindulinis gydymas 2-5 dienas į naviką nukreipiant 4-10 Gy spinduliuotės dozę, taip per visą gydymo laikotarpį naviką apšvitinant 18-25 Gy [19]. Tačiau parasagitalinėms (angl.: *parasagittal*) meningiomas, esančioms didesnėmis nei 3 cm diametro ir sukeliančioms neurologinius sutrikimus, vis dar pirmiau rekomenduojamas chirurginis pašalinimas su adjuvantiniu SRT taikymu, liekamiesiems naviko audiniams pašalinti [20].

Šiuo metu labai svarbiu išlieka dažniausio ir mažiausią išgyvenamumo rodiklį turinčio galvos smegenų piktybinio naviko – glioblastomos – gydymas. Dauguma glioblastomų (apie 90 %), vyresnio amžiaus pacientams, sparčiai vystosi de novo – be klinikinių ar histologinių požymių. Antrinės glioblastomos progresuoja iš žemo laipsnio difuzinės astroцитomos arba anaplatinės astroцитomos. Jos pasireiškia jaunesniems pacientams, pasižymi mažesniu nekrozės laipsniu, dažniausiai lokalizuojasi kaktinėje skiltyje ir turi žymiai geresnę prognozę [21]. Įprastai glioblastomos yra gydomos kompleksiskai: chirurginė rezekcija ir adjuvantinis chemospindulinis gydymas, įprastai bendras išgyvenamumas siekia vidutiniškai 15 mėnesių, o 5 metų išgyvenamumą pasiekia tik 10 proc. gydomų pacientų [22]. 5 metų EORTC-NCIC (angl.: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer – National Cancer Institute of Canada*) grupės tyrimo analizės, atsitiktinių imčių III fazės tyrime, lyginančiame radioterapijos kartu su Temozolomidu ir vienos radioterapijos pritaikymą glioblastomos gydymui, pastebima, jog pirmojo gydymo metodo atveju bendras pacientų išgyvenamumas ilgesnis [23]. 5 metų išgyvenamumą chemospindulinio gydymo grupėje pasiekė 9,8 proc. tiriamų pacientų ir tik 1,9 proc. vien tik spindulinį gydymą gavusių tiriamųjų. Tačiau SRS taikymas šio naviko gydymui vis dar yra gan kontraversiškas. Klinikinis tyrimas E. Lovo ir kt., inicijuotas Radioterapijos Onkologijos grupės (RTOG 9305), atsitiktinės atrankos būdu išrinktiems 203 pacientams, sergantiems supratentoraline glioblastoma, kurios dydis neviršijo 4 cm, pabaigus įprastinį spindulinį gydymą (60 Gy 30-čia frakcijų) daliai pacientų buvo papildomai skirta SRS į naviką (nuo 15 iki 24 Gy viena frakcija). Šio tyrimo metu buvo vertinamas vidutinis išgyvenamumas, lokali ligos kontrolė ir įtaka kognityvinėms funkcijoms, kai pabaigus abiejų gydymo metodų išgyvenamumo mediana nesiskyrė (13,5 mėn. ir 13,6 mėn.), kaip ir gyvenimo kokybės bei kognityvinių funkcijų

rezultatai. Manoma, jog tik SRS taikymas glioblastomų gydyme nepakankamai efektyvus gydymas, nes glioblastoma, net iki 90% pacientų gali atsinaujinti iki 2 cm nuo pradinės naviko vietos [24]. Tačiau dėl didelio vėžinių ląstelių proliferacijos greičio, angiogenezės ir smegenų auglių inicijuojančių ląstelių (angl. *Brain Tumor Initiating Cells*) egzistavimo, glioblastomos ląstelės yra atsparios bet kokiam gydymui ir išeitys dažniausiai sudaro beveik 100 proc. naviko atsinaujinimo tikimybę [25].

2.3.2 Metastazės galvos smegenyse

Dažniausiai SRS taikoma metastazių galvos smegenyse gydymui. Metastazių galvos smegenyse dažnis, pacientams sergantiems onkologiniais susirgimais paprastai varijuoja nuo 9 iki 30% [26]. Jie gali sukelti neurologinę disfunkciją, taip sutrumpinant paciento išgyvenamumą bei pabloginant gyvenimo kokybę. Dažniausios metastazės į galvos smegenis kyla iš pirminių navikų plaučiuose, krūtyse bei odoje – melanomos. Kartu šių metastazių kilmės vietos sudaro 67–80% visų galvos smegenų metastazių [27]. Galvos smegenų metastazių atsiradimui didelės reikšmės turi pirminio naviko vėžinių ląstelių kilmė bei genetika, prieš tai gautas gydymas pirminiam navikui. Taip pat paciento amžius ir pirminė naviko lokalizacija, kurie apsprendžia kurio gyvenimo laikotarpiu bus stebimos galvos smegenų metastazės [27]. Dabar, dažnai renkamsi skirti kombinuotą gydymą, neurochirurgiją ir po to – spindulinę terapiją. Anksčiau, pagrindinis galvos smegenų metastazių gydymo jonizuojančia spinduliuote metodas buvo visų smegenų radioterapija (angl. *Whole Brain Radiation Therapy* – WBRT). Dabar esant vienai galvos smegenų metastazei ir taikant chirurginį gydymą su adjuvantine WBRT, pastebimas ilgesnis paciento išgyvenamumas, nei taikant vien tik WBRT. Tačiau, remiantis Prabhu et al. tyrimu, taikant lokalų – chirurginį arba SRS – gydymą kartu su WBRT, pastebimas neurokognityvinės paciento būklės blogėjimas [28]. Metastazėms, esančioms ne didesnėmis nei 2 cm, vis dažniau taikoma SRS, kaip savarankiškas gydymo būdas. Taip išvengiama chirurginės intervencijos ir su ja susijusių komplikacijų bei sumažinama hospitalizacijos trukmė. Lyginant tuos pačius klinikinių tyrimų rezultatus, adjuvantinis SRS pritaikymas metastazių atsinaujinimo tikimybę per 12 mėnesių sumažina iki 47 proc., lyginant su 72 proc. taikant tik stebėjimą. Tačiau abiem atvejais bendras išgyvenamumas reikšmingai nesiskiria ($P = 0,24$). Nors šiuo metu turimais tyrimų Krist et al. duomenimis, kuriuose lyginama vieno metastazinio židinio rezekcija su SRS bendras išgyvenamumas ir gyvenimo kokybė, taip pat, reikšmingai nesiskiria, tačiau kelių židinių,

lyginant su vieno, neurochirurginis pašalinimas pasižymi padidėjusiu pacientų mirštamumu [29]. Dėl šios priežasties, pacientams, kurių išgyvenamumo tikimybė trumpesnė nei 3 mėn., chirurginio metastazių šalinimo vengiama [28]. Chirurgiją vietoj SRS vis dar renkasi, kai metastazės yra didesnės nei 3 cm kliniškai pasireiškiantiems masės efektu arba esant būtinybei greitai smegenų dekompresijai. SRS tampa pagrindiniu gydymo metodu, pakeičiančiu visos galvos smegenų švitinimą, nes ji pasireiškia mažesniu šalutiniu poveikiu kognityvinei smegenų funkcijai, geresne naviko kontrole ir mažesne radionekrozės rizika. III fazės klinikiniame tyrime A. Lauko ir kt., su atsitiktinai atrinktais 213 pacientų, kuriame lyginamos adjuvantinės SRS ir WBRT ilgesnis išgyvenamumas be neurokognityvinio pakenkimo stebimas pacientų grupei, gydomai SRS (HR 0.47, $P < 0,0001$) [27]. Taip pat, to paties tyrimo duomenimis, kognityvinės funkcijos suprastėjimas po 6 mėnesių pasireiškia žymiai rečiau SRS grupėje (52% vs. 85%; $P < 0,00031$).

Kai kuriais atvejais, SRS kombinuojama su pirminį naviką veikiančia chemoterapija – imunoterapija ar taikinių terapija. Rečiausiai kombinuojama su tradiciniais chemoterapiniais vaistais, esant tikslui sumažinti ar panaikinti galvos smegenų metastazes, dėl šių vaistų efektyvumą limituojančio kraujo – smegenų barjero (angl.: *Blood-Brain Barrier* – BBB). Kombinuojami imunoterapiniai arba taikinių terapijai priklausantys vaistai, tokie, kaip tirozino kinazės inhibitoriai (angl.: *Tyrosine Kinase Inhibitor* – TKI) (pvz.: Erlotinibas, Gefitinibas) pirminiam nesmulkiąsteliniam plaučių vėžiui (angl.: *Non-Small Cell Lung Cancer* – NSCLC), sukeltam EGFR genetinės mutacijos, gydyti. Esant HER2 teigiamam krūties vėžiui, taikomi monokloniniai antikūniai, anti-HER2 agentai kaip Trastuzumabas, kurie pereidami BBB veikia ne tik besimptomės smegenų metastazes, bet kartu veikia ir sisteminį ligos plitimą [28]. Esant melanomai, kurios metu galvos smegenų metastazės dažniausiai pasireiškia IV ligos stadijoje, skiriami prieš BRAF mutaciją veikiantys vaistai, tokie, kaip Dabrafenibas ar Vemurafenibas, sukeliantys teigiamą atsaką metastazių gydyme [30].

Galvos smegenų metastazėms taikomas kombinuotas gydymas, sujungiant spindulinę terapiją su imunoterapija arba taikinių terapija, gali pasireikšti abskopaliniu efektu (angl. *Abscopal Effect*) – fenomenu onkologijoje, kurio metu jonizuojančios spinduliuotės skyrimas į vieną navikinį židinį, sukelia ir kito, tolumo navikinio darinio mažėjimą [30]. Nors tolimoji metastazė tiesioginės spindulinės terapijos negauna, tačiau teigiama, jog taip suaktyvinamas autoimuninis priešvėžinis atsakas, kartu pagerinant antigenų prisijungimą prie tolimųjų metastazavusių ląstelių [30]. 2022 metais išanalizavus 16 klinikinių studijų, atliktų nuo 2013 iki 2021 metų, aprašančių šį efektą, vidutinis laikotarpis, nuo

spindulinės terapijos skyrimo pradžios iki abskopalinio efekto pasireiškimo pakartotinio MRT arba KT tyrimo metu, žymimas kaip 5,7 mėnesio, su vienu atveju, pasireiškusiu po vienos savaitės [30]. Laikotarpio, be ligos progresavimo, mediana aprašoma 14 mėnesių, su dviem atvejais, kurių metu ligos progresavimas stebimas tik po 7 ir 10 metų. Tačiau dėl atliktų tikslingų tyrimų trūkumo, paties fenomeno pripažinimo tarp kai kurių gydytojų onkologų stokos, abskopalinis efektas dar negali būti laikomas pagrįstu gydymo metodu galvos smegenų metastazėms, pasitelkiant spindulinę terapiją.

SRS taip pat renkamas taikyti ir kaip neoadjuvantinį gydymą, nes, kai kuriais atvejais, adjuvantinis SRS taikytas po chirurginio metastazės pašalinimo apsunkina taikinio ribų, reikalingų spindulinei terapijai, nustatymą. Taip pat galimas vėžinių ląstelių didesnis sklidimas į sveikus audinius iš pooperacinės ložės ribų. Neoadjuvantinė SRS taikoma siekiant sumažinti naviko dydį ir pasiekti radikalų naviko pašalinimą [31]. Neoadjuvantinė SRS su vėliau atlikta chirurgine metastazės rezekcija buvo atlikta vienoje gydymo įstaigoje ir aprašyta retrospektinėje apžvalgoje. Gydymas taikytas 24 klinikos pacientams, taikant vidutiniškai 17 Gy spinduliuotę, kurių pakartotinės stebėsenos mediana atitiko 16,5 mėnesių. Šio tyrimo metu lokali ligos kontrolė po 6 mėnesių visiems pacientams išliko 100 proc., po metų 87,6 proc. ir 73,5 proc. po dvejų metų, su leptomeninginės ligos pasireiškimu nuo 0 proc. iki 16 proc. Lyginant su adjuvantine SRS galvos smegenų metastazėms, rezultatai gaunami blogesni – lokali kontrolė po metų varijuoja nuo 27 proc. iki 91 proc., o leptomeninginės ligos pasireiškimas stebimas nuo 7 proc. iki 28 proc. pacientų [31].

Nors vis dažniau SRS taikomas ir kaip vienintelis galvos smegenų metastazių gydymo būdas, tačiau, remiantis dabartinėmis ASTRO gairėmis, jis vis dar nerekomenduojamas navikui esant >2 cm bei esant daugiau nei 10 navikinių židinių [32]. To paties šaltinio duomenimis, radiochirurginis gydymas yra tinkamiausias pacientams, kurių bendra būklė pagal ECOG skalę yra nuo 0 iki 2 balų, metastazių iki 4 židinių ir dydis neviršija 2 cm, rekomenduojama vienkartinė apšvitos dozė yra nuo 20 iki 24 Gy. Pacientams, atitinkantiems 0 – 2 balus pagal ECOG skalę, tačiau turintiems nuo 5 iki 10 solidinių galvos smegenų metastazių SRS rekomenduojama tik išimtinai, tuomet taikoma SBRT. Navikams esant >2 cm ir <3 cm dydžio, SRS rekomenduojamos yra SRS arba SBRT metodikos, o spinduliuotės dozės varijuoja: 18 Gy viena frakcija arba 3, 5, kai frakcijos suminė dozė nuo 27 iki 30 Gy. Metastazėms galvos smegenyse esant >3 cm, bet <4 cm dydžio, SRS vienetinė dozė rekomenduojama 15 Gy, tačiau dažniausiai renkamas kelių frakcijų spinduliuotė nuo 27 Gy iki 30 Gy [32].

Šiuo metu, Nacionaliniame vėžio centre, dažniausiai pasirenkamas SRS intrakranijiniams navikams HyperArc metodika, kuri užtikrina patogesnę imobilizaciją bei suteikia galimybę gydymą realizuoti keliose plokštumose [10]. Šios sistemos didelės apšvitos dozės skyrimo tikslumą ir sveikų audinių apsaugą užtikrina MLC lapelių plonumas, kuris varijuoja tarp 5 mm MLC ir 2,5 mm HD MLC. Galva ir kaklas imobilizuojami naudojant *EncompassTM* SRS sistemą, kurios metu suteikiama galimybė procedūrą atlikti tiksliai, kaukei neuždengiant paciento viso veido, taip pacientui nesukeliant papildomo diskomforto [10]. Individualiai pacientui išlietos kaukės didesnis standumas ir kaukėje integruotas kandiklis sumažina galvos ir kaklo judėjimo riziką procedūros metu.

2.3.3 Plaučių navikai

Spindulinė terapija visada yra svarbus plaučių vėžio gydymo metodas. Ir nors plaučių vėžio gydymo būdai tobulinami ir gydymo gairės naujinamos, tačiau vidutinis 5-ių metų išgyvenamumas pacientams, sergantiems lokaliai išplitusia liga, siekia 25 proc. nesmulkių ląstelių ir tik 7 proc. smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams [33]. Remiantis W. Yan ir kt. tyrimu, tai įrodo esamą poreikį greitesniam ir efektyvesniam piktybinių plaučių navikų gydymo atsiradimui. Platesnis gydymo būdų pasirinkimas itin svarbus nesmulkių ląstelių plaučių vėžiui, kuriam radikalus operacinis gydymas, paprastai, galimas tik 20-25 proc. juo sergančių pacientų [34]. Ankstyvų stadijų plaučių vėžio (I – II stadijų) gydymas yra lokalus chirurginis arba spindulinis. 2018 metais atliktoje, C. Maxwell ir kt. išanalizuotoje, ataskaitoje, kurioje buvo aprašytos 959 su plaučių vėžiu dirbančių specialistų apklausos, stebimas nuomonių skirtumas, dėl gydymo būdo pasirinkimo – chirurginis ar SBRT. Net 80% onkologų radioterapeutų SBRT prilygina chirurginiam šalinimui ar net laiko geresniu. Tuo tarpu tik 28% kitų specialybių onkologų mano, jog SBRT gali būti geresnė ar taip pat naudinga, kaip chirurgija [35]. Chirurginis plaučių naviko šalinimas, dažnai lobektomija, vis dar pasirenkamas, kai pacientas yra operuotinas ir atitinka gerą ar standartinę operacijos išgyvenamumo riziką. Remiantis atsitiktinių imčių tyrimų rezultatais, segmentektomija gali būti tinkama periferiniams navikams, kurių dydis yra 2 cm ar mažesnis bei aukštos rizikos grupei priklausančiams pacientams. Remiantis 2022 metų meta analize, aprašančia 29511 tyrimuose dalyvavusių pacientų, sergančių pradinės stadijos nesmulkiąląstelinio plaučių vėžiu (NSLPV), lyginamas atsakas į SBRT ir chirurginį plaučių vėžio gydymą [36]. Vertinant bendrą išgyvenamumą ir vėžiui specifinį išgyvenamumą (angl.: *Cancer-Specific Survival*) trijų metų

laikotarpyje, geresni rezultatai stebimi pacientų grupėje, kuriai taikytas chirurginis gydymas. Tačiau lokali naviko kontrolė naudojant chirurginį gydymą nesiskiria nuo SBRT, nepriklausomai nuo plaučio skilties šalinimo apimties. Lyginant šio tyrimo pacientų, sergančių T1N0M0 NSLPV, pogrupio gydymo rezultatus, tiek chirurginis, tiek SBRT metodai nerodo kliniškai reikšmingų išeičių bendram pacientų išgyvenamumui ir vėžiui specifiniam išgyvenamumui [36]. Panašūs bendro išgyvenamumo, naviko atkryčio ir ligos progresavimo rezultatai pateikti, 2023 metų klinikiniame tyrime [37]. Pacientų, gydytų SBRT, bendras amžiaus vidurkis buvo didesnis (mediana: 76,0 metai SBRT, 67,0 metai chirurgija) bendras mirštamumas didesnis (42,7% ir 26,1%, $P=0,024$), tačiau stebimas ilgesnis laikotarpis be ligos progresavimo (39,0 mėnesiai ir 35,5 mėnesiai, $P=0,020$) ir metastazių atsiradimo (12,0% ir 30,4%, $P=0,004$) būtent SBRT metodika gydytų pacientų grupėje [37]. Remiantis šiais klinikiniais tyrimais ir plaučių vėžio gydymo gairėmis, galima teigti, jog operuotiems pacientams vis dar tinkamesnis gydymas yra radikalus chirurginis naviko šalinimas, kai tikimasi užtikrinti geresnį bendrą išgyvenamumą bei lokalią naviko kontrolę, tačiau neoperuotiems arba operacijos atsisakantiems pacientams tikslinga rekomenduoti SBRT.

Nesant galimybei atlikti chirurginį naviko šalinimą, pacientui atsisakant ar navikui esant iki 5 cm pagal dydį ir netoli plaučio šaknies ar širdies, renkama taikyti radikalų spindulinį gydymą – SBRT. Taikiny, spindulinei terapijai plaučiuose, lokalizuojamas ir apskaičiuojamas pritaikant tokius tyrimus, kaip krūtinės ląstos KT, pozitronų emisijos tomografija (PET) su KT arba MRT 0,35T specialia seka TRUFI (angl. *True fast imaging with steady-state free precession*). Paskutinis tyrimas svarbus planuojant taikyti MRT vaizdinimu kontroliuojamą stereotaksinę radioterapiją. Plaučių navikui esant iki 3 cm dydžio bei nutolusiam nuo tarpuplaučio ar krūtinės ląstos sienos, rekomenduojama SRS, pritaikant vienkartinę 18 Gy spinduliuotę, 3 frakcijomis. Jei navikas didesnis, iki 5 cm, tačiau vis dar pakankamai nutolęs nuo rizikos organų, SRS dozė sumažinama iki 12 Gy ir frakcijų skaičius padidinamas iki 5 [38]. O centriniams navikams SBRT suminė dozė, remiantis RTOG (angl. *Radiation Therapy Oncology Group*) protokolais, atitinka 60 Gy, skiriant 7,5 Gy vienkartinę dozę 8 frakcijomis.

Sergant neoperotinu, lokaliai pažengusiu plaučių vėžiu, anksčiau buvo taikomas chemospindulinis gydymas, kurio metu radioterapija yra derinama su chemoterapija platinos pagrindu. 2024 metų tyrime (LUSTRE) lyginamas SBRT ir hipofrakcionuotos radioterapijos taikymas I stadijos neoperotinam NSLPV ir lokali naviko kontrolė 3 metų laikotarpyje. Taikant atsitiktinių imčių tyrimo modelį šešiolikoje Kanados klinikinių centrų, pacientams, sergantiems centriniu NSLPV, skiriamas gydymas SBRT 60 Gy per 8 frakcijas, o periferiniu NSLPV – 48 Gy per 4 frakcijas, lyginant su

tradicine hipofrakcionuota radioterapijos doze 60 Gy per 15 frakcijų. Rezultatai, vertinant lokalią naviko kontrolę, paneigė iškeltą hipotezę, teigiančią, jog geresnė naviko kontrolė bus stebima SBRT gydymą gavusioje pacientų grupėje. Abiejose tiriamųjų grupėse, lokalsios kontrolės per 3 metus, rezultatai nebuvo kliniškai reikšmingi (SBRT = 87.6 proc., tradicinė hipofrakcionuota radioterapija = 81.2 proc.; $P=0,15$) [39]. Remiantis šiuo tyrimu, galima teigti, jog hipofrakcionuota radioterapija gali būti skiriama kaip gydymo alternatyva SBRT, esant jos taikymo pacientams kontraindikacijoms.

Svarbus ir plaučių metastazių gydymo aspektas, kadangi tai viena iš dažniausių tolimųjų metastazių lokalizacijų, dažnai randama pirminiams navikams esant plaučiuose, storojoje žarnoje, esant galvos ir kaklo, inkstų, krūties bei minkštųjų audinių navikams. Ir nors, plaučių metastazių gydymo standartu laikomas sisteminis gydymas, tačiau dabartinėje klinikinėje praktikoje pastebima, jog SRS/SBRT, kaip lokalsios terapijos, įtraukimas į gydymo planą prailgina bendrą išgyvenamumą [40]. Plaučių metastazių gydymo planavimas priklauso nuo pirminio naviko tipo, kadangi atsižvelgiama į naviko jautrumą jonizuojančiajai spinduliuotei. Daugelis studijų atskleidžia, kad plaučių metastazių, iš storosios žarnos pirminio naviko, gydymo SBRT rezultatai, atsižvelgiant į lokalią naviko kontrolę, ne visada sėkmingi [40]. Skirtingai nei krūčių bei kepenų navikai, kurie įprastai yra jautresni jonizuojančiai spinduliuotei nei storosios žarnos, todėl šių metastazių kontrolei ir gydymui reikalinga didesnė apšvitos dozė [40]. Svarbu išsiaiškinti, kokią maksimalią jonizuojančios spinduliuotės dozę būtina skirti į plaučių metastazę iš tiesios žarnos, kad būtų užtikrinta optimali ligos kontrolė ir būtų pasiektas geresnis bendras išgyvenamumas. Keleto klinikinių tyrimų duomenimis, tokia apšvitos dozė, varijuoja tarp 50 – 60 Gy suminės dozės [40]. Tyrėjų grupės, vadovaujamos A. Takeda, tyrime 21 pacientui lokali naviko kontrolė 2 metų laikotarpyje naudojant 50 – 60 Gy per 5 frakcijas (esant 60 proc. izodozei) buvo pasiekta 100 proc. atvejų [40, 41]. Remiantis J. Helou ir kt. tyrimo rezultatais – geresnė lokali naviko kontrolė pasiekta kai vienkartinai buvo skirta 15 Gy palyginus su vienkartinė 12 Gy frakcija, abiem atvejais suminė dozė 60 Gy ($P=0,040$) [40, 42]. Tačiau S. Siva ir kt. tyrime, kuriame lyginamas gydymas naudojant vieną, 28 Gy, frakciją su 48 Gy sumine doze per 4 frakcijas, kliniškai reikšmingos naviko kontrolės bei paciento gyvenimo kokybės pagerėjimo po gydymo nestebėta [43].

Plaučių metastazės, kurios pirminis navikas plaučiuose, gydymas beveik nesiskiria nuo standartinio pirminio NSLPV gydymo SBRT dozės. Antros fazės, Japonų (angl.: *Japan Clinical Oncology Group* – JCOG) klinikinis tyrimas 0403, jog 48 Gy dozė per 4 frakcijas mažai kuom skiriasi nuo 42 Gy dozės per tokį patį frakcijų skaičių, kadangi abiem atvejais užtikrinamas 95 proc. PTV pasidengimas. Taip pat stebimas santykinai optimalus 3 metų bendras išgyvenamumas operuotiniams ir

neoperuotiniems (76,5 proc. ir 59,9 proc.) navikams bei lokali kontrolė (85,4 proc. ir 87,3 proc.) [40, 44]. Periferiniams antriniams plaučių navikams rekomenduotinos dozės šiek tiek kyla ir, pagal Nacionalinį Išsamųjį Vėžio Tinklą (angl.: *National Comprehensive Cancer Network* – NCCN), varijuoja tarp 25–34 Gy vienos frakcijos, 45–60 Gy 3 frakcijomis, 48–50 Gy 4 frakcijomis ir 50–55 Gy 5 frakcijomis. Klinikiniuose tyrimuose, tokiuose kaip RTOG 0236 ir 0618, periferinių plaučių metastazių gydymo SBRT metodu dozės 54 Gy per 3 frakcijas aprašomos kaip optimalios [40].

Atliekant stereotaksinę spindulinę terapiją yra svarbi plaučių metastazės lokalizacija [40]. SBRT dozės yra parenkamos priklausomai nuo švitinamo naviko atstumo iki gyvybiškai svarbių organų: pagrindinio broncho, stemplės bei didžiųjų kraujagyslių (aortos, plautinio kamieno, plaučių venos, viršutinės ir apatinės tuščiųjų venų). Ir nors tinkamos ir sąlyginai saugios SBRT dozės periferiniams navikams jau apibrėžtos daugelyje gairių bei mokslinių tyrimų, iš kurių jau minėti anksčiau – JCOG 0403, RTOG 0236 ir 0618, tačiau centrinių plaučių metastazių gydymui SBRT gairės dar rengiamos [40]. Ypatingai didelis dėmesys ir frakcijos dydžio parinkimas svarbus ultracentriniais navikams, kurie įauga į pagrindinį bronchą ar kitas kritines krūtinės struktūras. Tokioms plaučių metastazėms dažniausiai rekomenduojama hipofrakcionuota radioterapija, kuomet rekomenduojama suminė dozė yra 75 Gy (25 frakcijos), taip užtikrinant lokalią naviko kontrolę [40]. SBRT pritaikymą šios lokalizacijos navikams tiria perspektyviame daugiacentriniame II fazės S. Lindberg ir kt. tyrime, kuriame ultracentriniai plaučių navikai gydomi 56 Gy sumine doze, vienos frakcijos metu skiriama 7,5 Gy [45]. Dėl 34 proc. tiriamųjų pasireiškusių nuo 3 iki 5 laipsnio apšvitos sukeltų šalutinių simptomų bei 10 proc. tiriamųjų sukeltų su gydymu susijusių mirčių, ši SBRT dozė nerekomenduojama navikui esant mažiau nei 1 cm nuo pagrindinio broncho ar trachėjos. Įvertinus didelio laipsnio pažeidimo riziką dažnį, centrinius plaučių navikus gydant SBRT, reikalingi tolimesni ultracentrinių naviko lokalizacijų stereotaksinio gydymo klinikiniai tyrimai [40, 45].

Plaučių metastazių gydymas SBRT bei jonizuojančios spinduliuotės dozės parinkimas priklauso ir nuo metastazių skaičiaus. Remiantis keleto klinikinių tyrimų rezultatais, galima teigti, jog didesnis metastazių skaičius plaučiuose gali nulemti mažesnę lokalią kontrolę, tuo pačiu ir prastesnę bendrą išgyvenamumą [46]. Kitame pirmos fazės moksliniame tyrime nagrinėjami NRG-BR001 rezultatai, kuriame iškeliamas tikslas nustatyti saugų SBRT pritaikymą esant 3 – 4 metastazėms arba dviem metastazėms šalia bei jas radikaliai pašalinti. Tyrime naudojamos 45 Gy per 3 frakcijas ir 50 Gy per 5 frakcijas dozės periferiniams ir centriniams antriniams plaučių navikams, kurios tiriamiesiems nesukelia gydymą ribojančių šalutinių simptomų bei leidžia daryti prielaidą apie tokios dozės

tinkamumą ne tik vienietinėms plaučių metastazėms pašalinti [49]. Tačiau kitų tyrimų autorių teigimu, SBRT turėtų būti naudojamas ne kaip radikalaus daugybinių metastazių pašalinimo būdas, bet kaip jų augimą kontroliuojantis gydymas, taikant nuo 20 iki 35 Gy sumines dozes, per 1 – 5 frakcijas [48]. Šiam tyrimui, taip pat, dar trūksta kliniškai reikšmingų rezultatų, todėl reikalingi tolimesni tyrimo aprašymai bei kitų, panašių, tyrimų atlikimas. Tačiau atsižvelgiant į tai, jog toks paliatyvus plaučių metastazių gydymas SBRT metodu neužtikrina bendro paciento išgyvenamumo prailgėjimo bei sukelia riziką išsivystyti šalutiniams gydymo simptomams, didesnės klinikinės vertės išlieka tyrimai, nagrinėjantys SBRT kaip radikalų, kelių plaučių metastazių pašalinimo būdą.

2.3.4 Kaulų ir nugaros smegenų navikai

Dažniausiai pasireiškiančiu pirminiu kaulų naviku laikoma osteosarkoma, kuri dažniau nustatoma vaikams ir paaugliams, besivystanti iš mezenchiminių, kaulą formuojančių ląstelių. Standartiniu šio naviko gydymu vis dar išlieka chirurginis naviko šalinimas, kartu taikant sisteminę terapiją, taip sumažinant ligos progresavimą bei prailginant bendrą išgyvenamumą [49]. Dažniausiai osteosarkomos lokalizacijai esant ilguosiuose kauluose – distaliniame šlaunikaukyje arba proksimaliniame blauzdikaukyje – itin aktualus teisingas chirurginis solidinio naviko šalinimas. Tas pats gydymo principas aktualus ir Ewing sarkomai – piktybiniam navikui kylančiam iš kaulų čiulpų ar minkštųjų kaulo audinių ir dažniausiai lokalizuotam dubens kauluose bei šonkauliuose. Chirurginio gydymo pagrindą sudaro naviko rezekcija plačiu kraštu, taikant neoadjuvantinę chemoterapiją, kuri 80 proc. – 85 proc. pacientų suteikia galimybę rinktis galūnę tausojančią chirurginę procedūrą [49].

Metastazės kauluose yra trečia pagal dažnį metastazių atsiradimo vieta [50]. Dažniausiai į kaulus metastazuoja krūtų, prostatos, plaučių, inkstų ir skydliaukės navikai [50]. Metastazės kauluose sąlyginai skirstomos į komplikuotas ir nekomplikuotas. Grėsmingiausios metastazių kauluose komplikacijos yra patologiniai lūžiai ir nugaros smegenų suspaudimo sindromas [50]. SBRT tampa vis dažnesniu gydymo metodu kaulų navikams bei metastazėms juose. Dėl SBRT savybės tikslingai spinduliuoti didelę dozę į naviką, minimaliai pažeidžiant sveikus audinius ir organus, ji tampa svarbesnė už anksčiau dažniausiai naudotą 3D konformalią išorinę spindulinę terapiją. Remiantis klinikinėmis studijomis, kurių metu buvo analizuota SBRT reikšmė, stebima gera skausmo ir lokali kontrolė stuburo navikams, geras radioterapijai atsparių navikų atsakas, galimas saugus pakartotinis

spindulinis gydymas [51]. Vadovaujantis ESTRO (angl. *European society for radiotherapy and oncology*) gairėmis, esant simptominėms kaulų metastazėms, rengiant spindulinės terapijos dozimetrinį planą, dažniausiai pasirenkama KT ir MRT vaizdinė informacija, galima rinktis ir kaulų scintigrafiją, jei žinoma, jog metastazės yra prostatos arba krūtų onkologinio susirgimo [50].

Nekomplikuotoms skausmingoms metastazėms kauluose literatūroje dažniausiai randamos rekomendacijos 6 Gy frakcija viršutinės kūno dalies ir 8 Gy frakcija apatinės kūno dalies spinduliuotei. Renkantis gydymą SBRT metodu, suminė dozė varijuoja nuo 18 iki 24 Gy. Nekomplikuotų metastazių kauluose klinikinių tyrimų meta analizės duomenimis atsakas į skausmo valdymą nesiskyrė kai gydymui buvo skirta viena ar kelios spindulinio gydymo frakcijos [51]. Tik viename klinikiniame tyrime, kuriame lyginamas skausmo kontrolės atsakas dviejose grupėse: išorinės 3D spindulinės terapijos 20 Gy per 5 frakcijas su SBRT 24 Gy per 2 frakcijas po trijų mėnesių, stebimi statistiškai reikšmingai geresni rezultatai SBRT pacientų grupėje [52]. Kiti klinikiniai tyrimai, lyginantys įprastinės spindulinės terapijos ir SBRT reikšmę bendram paciento išgyvenamumui, kol kas, nerodo kliniškai reikšmingo rezultatų skirtumo [50]. Pagal NIH (angl. *National Institutes of Health*) paieškos metodą, šiuo metu atliekamų trečios fazės klinikinių tyrimų, susijusių su SRS/SBRT taikymu kaulų navikams bei metastazėms galima surasti 3, todėl pastebima šios lokalizacijos gydymo su stereotaksine radioterapija spraga bei būtinybė plėsti kaulų onkologinių susirgimų gydymo klinikinius tyrimus.

Metastazės stubure dažniausiai susijusios su paciento bloga gyvenimo kokybe, dėl jų dažnai sukeliama skausmo, stuburo smegenų suspaudimo, kuris siejamas su neurologinėmis patologijomis, patologiniais stuburo lūžiais, kaulų čiulpų pakenkimu [53]. Šių metastazių gydymas paprastai sprendžiamas gydytojų komandose, sprendžiant dėl spindulinio, medikamentinio sisteminio ar chirurginio gydymo [54]. Nepaisant didėjančio medikamentinio sisteminio gydymo pasirinkimo, paliatyvus tradicinis radioterapinis gydymas simptominėms stuburo metastazėms vis dar išlieka pagrindiniu, taikant 8 Gy 1 frakcija, 20 Gy 5 frakcijomis 30 Gy in 10 frakcijų [55]. Tačiau toks gydymo būdas pasižymi maža lokalia naviko kontrolė, todėl vis dažniau svarstoma rinktis SBRT, siekiant ne tik sumažinti metastazės keliamą skausmą, bet ir tuo pačiu padidinant lokalias naviko kontrolės tikimybes [54, 55]. Šis gydymo būdas gali būti pasirinktas ne tik vėžio gydymui, bet ir simptomų kontrolei. Remiantis ESTRO gairėmis, antriniams stuburo navikams rekomenduojama SBRT dozė ne mažesnė nei 18 Gy per 1 frakciją, esant naujoms (de novo) metastazėms, rekomenduotina didesnė SBRT dozė, prasidedanti nuo 20 – 24 Gy per frakciją bei tikimasi 1 – 2 metų lokalias antrinio naviko kontrolės [53]. Tačiau taikant maksimalią 24 Gy jonizuojančiosios spinduliuotės dozę rekomenduojama atsižvelgti į

padidėjusią stuburo smegenų kompresijos riziką. Esant paliatyviam stuburo metastazių gydymui, rekomenduojama mažesnė – 12 Gy per 2 frakcijas dozė [53]. Keliuose klinikiniuose tyrimuose lyginant SBRT ir tradicinės radioterapijos reikšmę skausmo, sukulto stuburo metastazių, malšinimui, pastebima, jog geresnis atsakas į gydymą matomas SBRT būdu gydomiems pacientams. Antros fazės tyrime pilnas atsakas skausmo gydyme 3 mėnesių laikotarpyje didesniai skaičiui pacientų pasireiškė grupėje, gydomoje 24 Gy per 2 frakcijas, lyginant su grupe, kuriai buvo skirta 20 Gy per 5 frakcijas ($P = 0,0002$) [54]. Atsakas į skausmo kontrolę pirmąjį mėnesį po radioterapinio gydymo, remiantis trečios fazės klinikiniu tyrimu ROBOMET, tarp SBRT ir tradicinės radioterapijos grupių nesiskiria (20 Gy/1 frakciją prieš 8 Gy/1 frakciją; $P = 0,25$). Tačiau po gydymo praėjus 3 mėnesiams, SBRT grupėje stebima geresnė skausmo kontrolė ($P = 0,048$) bei nestebimas skirtumas grupėse, stebint šalutinių simptomų pasireiškimą po radioterapijos taikymo [54].

Taip pat, kaip ir tinkamos terapinės dozės parinkimas, svarbus ir paties paciento tinkamumas radioterapiniam stuburo metastazių gydymui, kai atsižvelgiama į jo bendrą būklę, amžių, gretutines ligas, vėžio išplitimą kituose organuose ir metastazių skaičių stubure. Taip parenkant agresyvesnį arba labiau paliatyvų gydymą bei apskaičiuojant tokių šalutinių gydymo simptomų, kaip slankstelių lūžiai bei mielopatija, riziką [55]. Barzilai ir kt. atliktame multicentriniame prospektyviniame EPOSO (angl.: *Epidemiology, Process, and Outcomes of Spine Oncology*) tyrime pastebimas skirtumas pacientų bendrame išgyvenamume, priklausomai nuo metastazių skaičiaus stubure. Šio tyrimo duomenimis, nepriklausomai nuo taikyto gydymo, geresnis išgyvenamumas stebimas pacientams, turintiems ne daugiau nei 5 metastazes, atvirkščiai, nei turintiems daugiau nei 5 stuburo metastazes [55]. Dar vienas svarbus kriterijus renkantis stuburo naviko gydymą yra stuburo nestabilumo neoplastinis įvertinimas (angl.: *Spinal Instability Neoplastic Score* – SINS), kurį sudaro 6 kriterijų skalė nuo 0 iki 18 balų, žyminti ar stuburas yra stabilus (0 – 6), neaiškus (7 – 12) ar nestabilus (13 – 18). Esant mechaniniams stuburo pažeidimui ar nestabilumui iki vėžinio gydymo, radioterapinis gydymas, tuo pačiu ir SBRT, nerekomenduojamas, todėl pirmumas skiriamas chirurginei intervencijai [55].

2.4 Stereotaksinės radioterapijos šalutinės reakcijos

Kaip ir visi gydymo būdai, spindulinė terapija, taip pat, sukelia nepageidaujamus šalutinius simptomus bei audinių ar organų reakcijas į jonizuojančią spinduliuotę. Šalutinis poveikis audiniams

bei bendrai organizmo būklei priklauso ne tik nuo paciento sveikatos ir bendros būklės spindulinio gydymo metu, bet ir nuo naudojamos SRS/SBRT sistemos, apšvitos dozės ir tūrio parametrų [56]. Tokie rodikliai, kaip dozės frakcionavimas ir bendra dozė išlieka pagrindiniais komplikacijų prognozavimo veiksniais, ypač, kai stebima koreliacija tarp dozės didėjimo ir šalutinių reakcijų pasireiškimo [57]. Taip pat, labai svarbu atsižvelgti į dozės ir tūrio histogramų (angl.: *dose-volume histogram* – DVH) rodiklius rizikos organams, rodančius procentinę gaunamos jonizuojančios spinduliuotės dalį, taip kontroliuojant galimą sveikų organų ir audinių pažeidimą [58, 59]. Vertinant ir aprašant toksiškumo laipsnį, vadovaujamosi RTOG/EORTC grupės radioterapinio toksiškumo kriterijais, o nepageidaujama reakcija, simptomai ar liga, susijusi su taikomu gydymu, aprašoma vadovaujantis bendra CTCAE (angl.: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v5.0 klasifikacija [60, 61]. Taip užtikrinamas nuoseklumas fiksuojant ir vėliau lyginant ūminio ir vėlyvo poveikio pasireiškimą skirtinguose gydymo centruose. Šalutines reakcijas galima išskirti į ūmines, pasireiškiančias iki 3 mėnesių nuo gydymo pradžios, ir vėlyvasias – praėjus daugiau nei 3 mėnesiams po gydymo. SRS/SRT sukeltiems ūminiams šalutiniams simptomams dažniausiai būdinga spinduliuotės paveiktos vietos audinių edema, paraudimas, apšvitos sukeltas dermatitas, bendras silpnumas bei pykinimas, apšvitos sukeltas pneumonitas. Pažeidus sveikus žarnyno audinius, gali atsirasti pykinimas, viduriavimas, kraujavimas. Jei taikoma galvos smegenų SRS – gali atsirasti lokalus, spindulius gaunančios vietos nuplikimas. Vėlyvuosius simptomus galima pastebėti, kaip atsiradusia spinduliuotos vietos radionekroze, osteoradionekroze, neurologiniais pažeidimais, fistulėmis, krūtinės ląstos reakcijomis – perikardo, miokardo, širdies vožtuvų bei koronarinių arterijų pažeidimais.

Taikant SRS gydymą galvos smegenų navikams, dažniausios toksinės reakcijos pasireiškia dėl apšvitos sukeltos smegenų edemos, kurią sukelia radionekrozė sveikuose audiniuose arba apšvitos paveikto naviko nekrozės sukeltas imuninis uždegiminis atsakas [62]. Toks šalutinis poveikis gali būti asimptominis arba kliniškai pasireiškti galvos skausmu, svaigimu, bendru silpnumu, pykinimu, ataksija. Taikiniui esant arti vidurinės ausies arba ją spinduliams kertant apšvitos metu galimi ir laikini klausos sutrikimai – susilpnėjusi klausa, zvimimas ar kiti pašaliniai garsai. Retesniais atvejais galimas traukulių ar židinių funkcijų sutrikimo pasireiškimas. Galvos smegenų audinio radionekrozė, kaip vėlyvasis šalutinis simptomas, dažnai tiesiogiai priklauso nuo BED, kuri, remiantis NIH moksliniais straipsniais, neturėtų viršyti 45 Gy₁₂, todėl svarbu atsižvelgti į riziką planuojant frakcionuotą terapiją didesniems navikams [63]. Remiantis klinikiniu tyrimu L. Johannwerner ir kt., radionekrozės rizika, gydant didesnius nei 2 cm navikus, metų bėgyje didesnė taikant 19 – 20 Gy dozių SRS, lyginant su

frakcionuota 30 – 48 Gy dozės SRT (50 proc. SRS su 9 proc. frakcionuota SRT; $P = 0,012$) [63]. Šiuolaikinėje medicinos praktikoje vis dar susiduriama su iššūkiais ties geresne smegenų audinio nekrozės diagnostika, nes kai kurių klinikinių atvejų MRT vaizduose dar sunku radionekrozę diferencijuoti nuo navikinio audinio progresavimo/augimo [62]. Todėl dažnai diagnostikoje remiamasi histopatologiniais radiniais ir atsiradus poreikiui nekrozavusius audinius pašalinti ar ištirti pasitelkiant neurochirurgiją, audinių radionekrozė, kaip nepageidaujamas gydymo reiškiny, automatiškai priskiriamas 3 klasei pagal CTCAE v5.0 klasifikaciją. Tačiau esant 1 ar 2 klasės galvos smegenų audinio nekrozei, chirurginė intervencija dažnai nereikalinga ir tai kelia netikslumų vertinant ir fiksuojant šį šalutinio SRS poveikio pasireiškimą [62]. Vykdamas tolimesnius mokslinius tyrimus, šio nepageidaujamo efekto bandoma išvengti dar iki gydymo pradžios. Viena iš tokių tyrimų – Milano et al. smegenų audinio SRS dozių toleravimo tyrime, pastebima, jog, remiantis geometrinio – dozimetriniu pavyzdžiu, kai turiu gauna 12 Gy dozę, tikslesnis nekrozės rizikos rodiklis gaunamas matuojant tik sveiką smegenų parenchimos dalį (angl.: „*brain*“ V12) veikiančią apšvitos dozę, lyginant su viso smegenų audinio, įskaitant naviką (angl.: „*tissue*“ V12), apšvita [62]. Taip pat, radionekrozės riziką didina naviko buvimas giliau smegenų audinyje bei jo skersmeniui esant didesniau nei 2 cm.

Kitas šalutinis SRS/SRT efektas, susijęs su galvos smegenų bei galvos ir kaklo navikų gydymu, priskiriamas ūminiams, yra radioterapinės spinduliuotės sukeltas odos nuplikimas – alopecija. Ji prasideda dėl radioterapijos sukeltos apoptozės plauko svogūnėlio ląstelėse, kuri sukelia staigų plaukų netekimą jų augimo fazėje. Alopecija stebima ir tarp pacientų gaunančių tradicinę radioterapiją ir chemoterapinį gydymą, tačiau prie SRS taikymo ji stebima dar dažniau, dėl skiriamos itin didelės terapinės dozės. Plaukų slinkimas pradeda stebėti jau 1 – 3 savaitę nuo taikyto gydymo pradžios, o tai sukelianti dozė yra itin maža 0,75 – 2 Gy per frakciją. Plaukų ataugimas po gydymo yra įmanomas ir dažnai tikėtinas, tačiau jis, taip pat, priklauso nuo dozės dydžio ir gydymo laiko. Ilgalaikė alopecija stebima jau nuo 7 Gy per frakciją arba suminės 43 Gy dozės [64]. Nors pats patologinis procesas žinomas ir dabar naudojamos sistemos VMAT, IMRT sumažina alopecijos pasireišimo lauką, tačiau tai vis dar dažnai neišvengiamas šalutinis spindulinio gydymo efektas.

Didžiausias toksiškumas, taikant SBRT plaučių navikams, stebimas apatiniais kvėpavimo takams, plaučių kraujotakos sistemai, plaučių parenchimai ir, kai kuriais atvejais, greta plaučių esančiai nervų sistemai [65]. Toksiškumo laipsnis ir dažnis didesnis gydant centrinius plaučių navikus, lyginant su periferiniais ir gali padidėti net iki 3 kartų, dėl arti esančių kritinių struktūrų. Tradicinės radioterapijos atveju, jau per pirmuosius 3 mėn. po gydymo galima stebėti pagrindinio broncho susiaurėjimą ir nors

SRT taikymo atveju duomenys vis dar riboti, keleto klinikinių tyrimų aprašymuose minima, jog centrinių plaučių navikų gydymas SRT dozėmis smarkiai padidina toksiškumo tikimybę ne tik bronchinėms struktūroms, bet ir stemplei bei plaučių parenchimai [65, 66]. Remiantis kitų mokslinių tyrimų duomenimis, stebimas didelis toksiškumas aplinkinėms plaučių struktūroms, navikams esant mažesniu nei 2 cm atstumu nuo periferinių bronchinio medžio struktūrų. Taikant 9 – 10 Gy per 5 frakcijas SBRT dozę, būdingas didesnis nei 3 laipsnio toksiškumas, trachėjos – stemplės fistulės ir spindulinis pneumonitas, tačiau kliniškai aktuali sąsaja su dozės frakcionavimu nestebima [66]. Šalutinės patologijos, siejamos su stemple yra ūminis ezofagitas, striktūros, perforacijos, tracheoezofaginės fistulės, su kraujagysline sistema – aortos pažeidimas ir mirtina hemoptozė (didelio kraujo kiekio atkosėjimas) [65]. Labiausiai stemplės pažeidimą prognozuojantis dozimetris veiksnys yra didelė apšvitosis dozė, viršijanti V60, kai aortos pažeidimas stebimas jonizuojančios spinduliuotės BED esant 120 Gy ir didesnei [65]. Remiantis D. Ruyscher ir kt., simptominis, didesnis nei 2 laipsnio spindulinis pneumonitas po SBRT sąlyginai nėra dažnas, pasireiškiantis tik 4 – 5 proc. gydomų pacientų, o tai rodo didesnės radioterapinės dozės, riboto lauko taikiniui, pranašumą. Šiuos patologinius, šalutinius gydymo požymius vaizdinimo medžiagoje galima atpažinti iš „matinio stiklo“ vaizdo bei ribotos konsolidacijos; retesniais atvejais, galima stebėti masės arba rando pavidalo fibrozę [67]. Tačiau masės pavidalo fibrozė turėtų būti tiksliai diferencijuojama nuo galimo naviko progresavimo, kadangi PET – KT vaizduose tai atrodo ir kontrastinę medžiagą (fluorodeksogliukozę) kaupia vienodai. Spindulinio pneumonito išsivystymą po gydymo gali paskatinti ir prieš tai buvusios gretutinės plaučių ligos, todėl svarbus tinkamas pacientų ištyrimas bei atranka iki gydymo pradžios.

Kita sunki SBRT komplikacija – peties rezginio toksiškumas (angl.: *brachial plexus toxicity*), kuris gali būti stebimas pacientams, kurių navikas lokalizuotas pačiame plaučio viršuje, kartais plintantis į krūtinės sieną, šonkaulius bei peties rezginį. Pagrindinės priežastys šiai komplikacijai atsirasti yra mažas atstumas tarp plaučio naviko ir peties rezginio, PTV ribų persidengimas su šiais nervais, pakartotinė radioterapija ar chemoterapinio gydymo sukeltas peties nervo pažeidimas [68]. K. Lindberg ir kt. tyrimo pacientų grupėje peties rezginio pažeidimas stebimas tiems, kurių BED atitiko 130 Gy arba didesnę spinduliuotės dozę, todėl siekiant sumažinti toksiškumo riziką, pasiūlytas SBRT dozavimas – mažesnis arba lygus 30 Gy per 3 frakcijas [68]. Tame pačiame klinikiniame tyrime su nervų rezginio pažeidimo rizikos padidėjimu, siejamas ir trumpas, maždaug 4 mm, atstumas tarp peties rezginio ir CTV bei dažnesnis rezginio ir PTV persidengimas. Tam, jog būtų galima išvengti šios komplikacijos, planuojant gydymą, rekomenduojama peties nervų rezginį žymėti kaip rizikos organą,

taikant 2 mm kontūravimo ribas, tuo pačiu, laikantis dozavimo normų: mažiau ar lygiai 30 Gy per 3 frakcijas, mažiau nei 24 – 27 Gy per 4 frakcijas.

Vienos iš dažniausiai pasireiškiančių stuburo ar kaulų šalutinių reakcijų po SBRT gydymo yra slankstelių kompresiniai lūžiai ar slankstelių kūno griuvimas (kolapsas), skausmo paūmėjimas, pleksopatija (nervinių rezginių pažeidimas), radioterapinė mielopatija (nugaros emgėnų pažeidimas) [69]. Pleksopatija ir radioterapinė mielopatija pasireiškia kaip vėlyvieji ir gan reti radioterapinio gydymo šalutiniai efektai, pleksopatijai išryškėjant maždaug 5 metai po gydymo, o radioterapinei mielopatijai – praėjus daugiau nei 6 metams nuo gydymo. Slankstelių kompresiniai lūžiai pasitaiko maždaug 10 proc. spindulinę terapiją gaunančių slankstelių kai taikoma 24 Gy per 3 frakcijas dozė ir pastebima, jog nuo 20 Gy per frakciją, ši rizika didėja [69]. Remiantis vieno gydymo centro klinikiniais duomenimis apie toksiškumą po pakartotinio radioterapinio gydymo (Sasamura K. ir kt.), nestebimas šalutinio efekto atvejų padidėjimas net taikant 25 Gy per 5 frakcijas, tik fiksuojamos kelios didesnės nei 3 klasės šalutinės reakcijos bei vienas slankstelio lūžio atvejis [70]. Blogesnę prognostiką rodantys faktoriai, pagal kuriuos būtų galima įtarti tam tikrų šalutinių efektų pasireiškimą, yra ECOG skalės balas aukštesnis nei 2, SINS aukštesnis nei 6 balai prieš planuojamą gydymą, skausmingas stuburo ar gretimų struktūrų pažeidimas. Visi šie faktoriai prognozuoja didesnę slankstelių lūžių riziką po SBRT bei trumpesnį paciento išgyvenamumą [71]. Tam, jog šiuos pažeidimus būtų galima kuo labiau kontroliuoti, svarbu atsižvelgti į paciento bendrą būklę, skausmą, taikyti tinkamą spindulinės terapijos dozę, dažniau rinktis fracionuotą apšvitos dozę. Taip pat, rekomenduotina skirti tokius vaizdinius tyrimus kaip MRT, KT kas 2 – 3 mėn. po baigto spindulinio gydymo [69, 70]. Derinant šiuos elementus – paciento būklės charakteristiką, adaptyvų vaizdinimą, dozės ir tūrio apribojimus bei tinkamą gydymo modeliavimą, galima tiksliau numatyti ir valdyti SBRT šalutinį poveikį.

3. KLINIKINIŲ ATVEJŲ ANALIZĖ

3.1. Klinikinis atvejis Nr. 1

Gautas leidimas naudoti nuasmenintą pacientų informaciją.

Pirmasis analizuojamas klinikinis atvejis apima paciento, dėl krūties išplitusio naviko susidariusių metastazių galvos smegenyse, gydymą, taikant spindulinę terapiją. Atlikus galvos smegenų MRT

stebimi patologiniai dariniai galvos smegenyse: abipus supratentorialiai ir subkortikaliai leptomeninginės ir kortikalinės srityse kontrastinę tiriamąją medžiagą kaupiantys metastaziniai židiniai, kurių didėjimas 2 mėnesių laikotarpyje nestebimas. Stebimas kontrastinę medžiagą dešiniame smegenėlių pusrutulyje kaupiantis ir dinamikoje didėjantis mazgas (nuo 17x12 mm iki 28x18 mm dydžio). Matomos ir kairiame smegenėlių pusrutulyje esančios ir saikiai didėjančios daugybinės metastazės, tačiau dėl anatominių struktūrų jos neišmatuojamos. Planuojamas išorinis spindulinis gydymas į dešiniajame smegenėlių pusrutulyje esančią ir dinamikoje didėjančią metastazę. Pacientui atvykus į gydymo įstaigą dėl gydymo planavimo, atliekama galvos bei kaklo imobilizacija ir galvos KT (4 paveikslas).

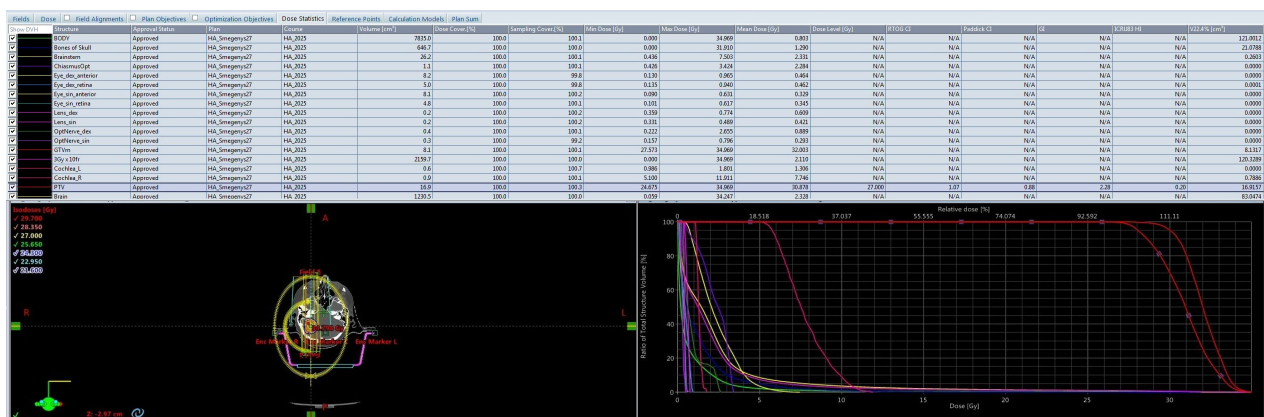
4 paveikslas. Sujungti paciento galvos KT ir MRT vaizdai.



Raudonai apibrėžtos naviko GTV ir PTV ribos. Šaltinis: Nacionalinis Vėžio Centras.

Pagal gautus vaizdus (sujungiant KT ir anksčiau atliktus MRT galvos smegenų vaizdus), apibrėžiamas navikas ir gretutiniai rizikos organai. Sudaromas VMAT dozimetris gydymo planas, skirtas vienam intrakranijiniam taikiniui. Skirtą dozę sudaro 27 Gy, frakcionuojant po 9 Gy vienai frakcijai, iš viso trimis frakcijomis iš eilės einančiomis dienomis. Toks režimas pasirenkamas, siekiant sumažinti radionekrozės riziką ir išlaikant aukštą vietinį kontrolės efektyvumą, užtikrinant, jog didžioji dalis taikinio tūrio gauna ne mažiau nei 95 proc. paskirtos dozės. Šiuo atveju, kontrolė nepageidaujamam audinių pažeidimui užtikrinama ir pasirenkant PTV 1 mm paraštę (angl. margin) nuo GTV. Taip pat, pažymint kritiškas struktūras ir audinius bei apskaičiuojant jonizuojančios spinduliuotės taikymo metu jiems grėšiančią apšvitos dozę (5 paveikslas). Šiuo klinikiniu atveju, rizikos organais laikomi: smegenų kamienas, regos nervų kryžmė, regos nervai, akių lęšiukai ir vidurinės ausies sistemos struktūros. Planas pasižymi gera konformacija, kadangi izodozės tūris atitinka PTV ribas ir minimali spinduliuotės dalis tenka sveikiems audiniams.

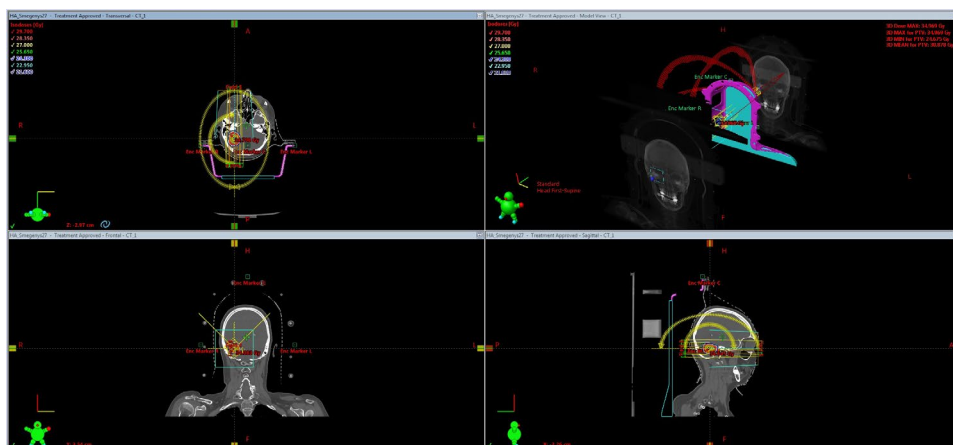
5 paveikslas. Taikinio ir rizikos organų galvos smegenyse dozės – tūrio histograma.



Šaltinis: Nacionalinis Vėžio Centras.

Planui sudaryti taikoma VMAT technika, su keliais koplanarinėmis arkėmis aplink vieną intrakranijinį centrą, tai galima stebėti 3D vaizde ir skirtingų pjūvių languose (6 paveikslas). Gydymas atliekamas taikant HyperArc sistemą, kuri užtikrina submilimetrinį stereotaksinį tikslumą. Tai užtikrina ir paciento, gulinčio ant specialaus greitintuvo stalo, galvos fiksavimas su jam specialiai išlieta termoplastine kauke. Taip pat, prieš kiekvieną frakciją pacientui iš naujo atliekama CBCT, kurio vaizdai suliejami su gydymo planavimo KT, taip suteikiant galimybę koreguoti paciento padėtį prieš taikant apšvitą.

6 paveikslas. Matomi koplanarinių arkiniai lankai; 3D vaizde stebima imobilizuojanti galvos kaukė.



Šaltinis: Nacionalinis Vėžio Centras.

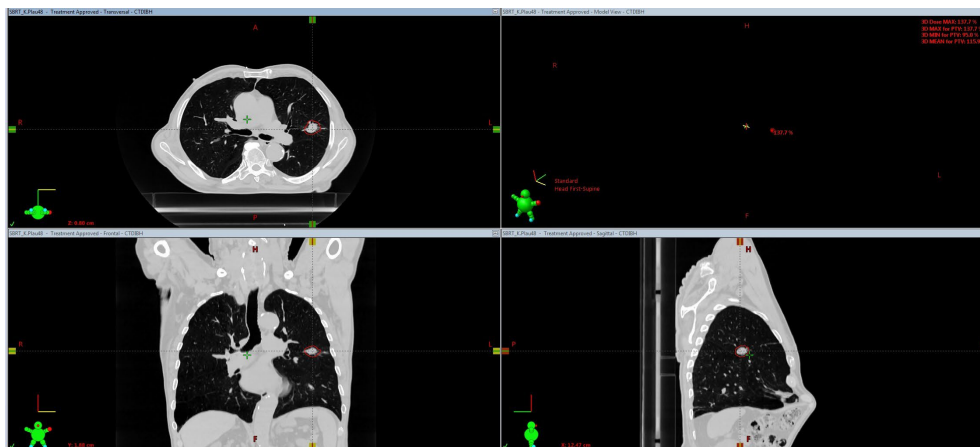
Dėl tiksliai apskaičiuotos reikalingos spinduliuotės dozės ir teisingo stereotaksinio radioterapinio gydymo pritaikymo, pacientas po spindulinių šalutinių simptomų neišsako. Po dviejų mėnesių atlikus

kontrolinę KT, stebimas naviko mažėjimas, o patologinis audinių pažeidimai, tokie, kaip radionekrozė ar smegenų audinių edema, nestebimi.

3.2. Klinikinis atvejis Nr. 2

Antrajame klinikiniam atvejije analizuojamas gydymas naudojant SBRT pacientui, sergančiam plaučių vėžiu, IA3 stadija. Pacientui atvykus į gydymo įstaigą, atliekama krūtinės imobilizacija ir keturių dimensijų KT su gilaus įkvėpimo sulaikymu (angl.: DIBH/4D CT) planavimo tikslu (7 paveikslas).

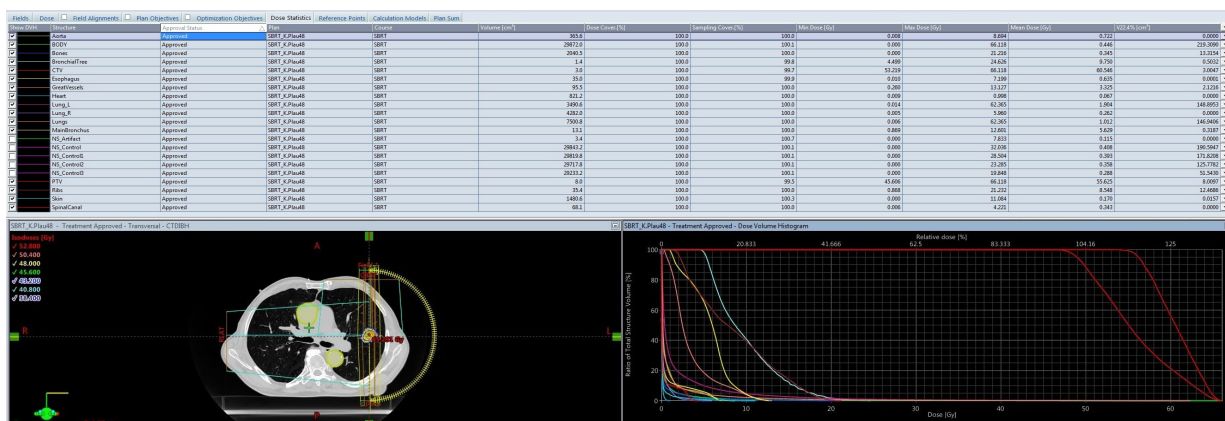
7 paveikslas. KT vaizduose stebimas solidinis navikas (raudona spalva), kairiajame plautyje.



Šaltinis: Nacionalinis Vėžio Centras.

Suplanuotas ir taikomas SBRT gydymo tūris atitinka 12 Gy per frakciją, sudarant suminę 48 Gy dozę į naviką. Naudojama VMAT technika SBRT plano pritaikymui, kuriame naudojami keli arkinio tipo lankai, išdėstyti aplink paciento krūtinę – tai suteikia galimybę jonizuojančią spinduliuotę skirti tiksliai į taikinį, sukeliant staigų dozės mažėjimą už apibrėžtų naviko ribų. Kaip ir ankstesniame klinikiniam atvejije, svarbu atsižvelgti ir į rizikos organams tenkantį apšvitos tūrį, kuris šioje dozės – tūrio histogramoje yra priimtinas ir sąlyginai saugus, pagal sudarytą gydymo planą (8 paveikslas). Šiuo atveju, pagrindiniais rizikos organais laikomi: širdis, sveiki plaučių audiniai, nugaros smegenys, stemplė, didžiosios krūtinės kraujagyslės.

8 paveikslas. Taikinio plautyje ir rizikos organų krūtinės srityje dozės – tūrio histograma.



Šaltinis: Nacionalinis Vėžio Centras.

Pacientui atvykus į gydymo įstaigą būklės stebėjimui, praėjus 3 mėnesiams nuo paskutinės gydymo frakcijos taikymo, šalutiniai nepageidaujami simptomai neišsakomi. Stebimas naviko mažėjimas, sveikų audinių pažeidimai nestebimi.

3.3. Klinikinis atvejis Nr. 3

Trečiajame klinikiniam atvejyje aprašomas metastazės stuburo krūtininiame (Th5) slankstelyje gydymas pritaikant SBRT. Pacientui pirminė vėžio diagnozė nustatyta prostatoje, stebint didėjantį prostatai specifinį antigeną (PSA) ir įtariant metastazes, atliekama viso kūno PET – KT, kurios metu stebimas švelniai sklerotinis metastazinis darinys Th5 slankstelio kūne (9 paveikslas).

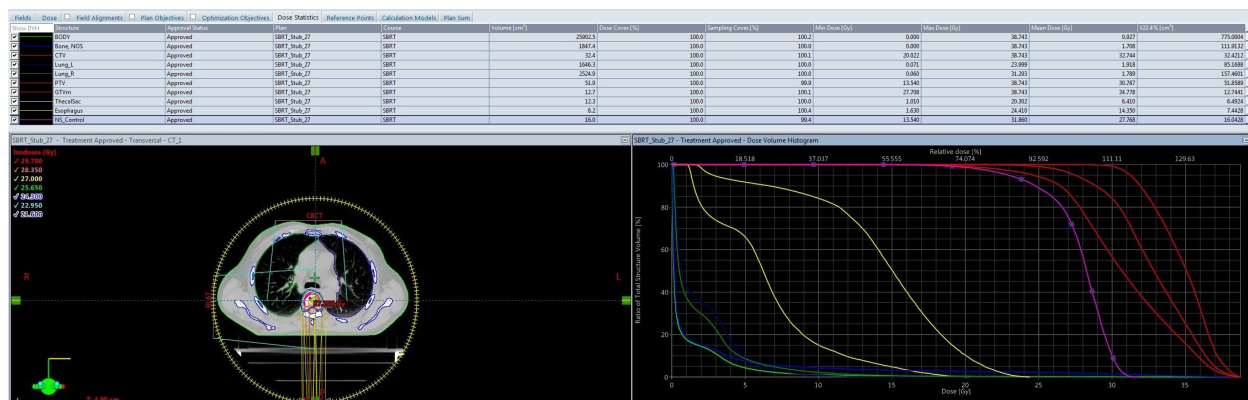
9 paveikslas. PET – KT vaizdinime stebimas Th5 slankstelio kūne ^{68}Ga – PSMA kaupiantis darinys.



Šaltinis: Nacionalinis Vėžio Centras.

Suplanuotas SBRT gydymas, naudojant VMAT techniką, į osteoblastinę metastazę, pasirenkant 9 Gy per frakciją dozę; suminė jonizuojančios spinduliuotės dozė į naviką 27 Gy. Naudojamas vienas 360 laipsnių aplink kūną apsisukantis lankas, kuris, dėl MLC, suteikia tikslų apšvitos spinduliavimą į taikinį, minimaliai apšvitinant sveikus audinius. Dozės – tūrio histogramoje svarbu atsižvelgti į jonizuotos spinduliuotės tenkančią dozę nugaros smegenims, plaučiams, širdžiai ir stemplei (10 paveikslas). Šiame klinikiniame atvejuje leistinos dozės rizikos organams neviršijamos.

10 paveikslas. Taikinio nugaros Th5 slankstelio kūne ir rizikos organų dozės – tūrio histograma.



Šaltinis: Nacionalinis Vėžio Centras.

Pacientui atvykus į gydymo įstaigą gydymo kontrolei po 3 mėnesių, jokie šalutiniai nusiskundimai dėl skirtos jonizuojančios spinduliuotės neišsakomi. Stebimas PSA ir naviko mažėjimas.

4. DISKUSIJA

Šiame, technologijų integravimo į mediciną, amžiuje stereotaksinė radioterapija tampa vis svarbesniu elementu gydant tiek intrakranijinius, tiek ekstrakranijinius navikus ir metastazes. SRS/SBRT yra šiuolaikiškas, efektyvus, dažnai skiriamas ir saugus gydymo būdas. Dažnai šio gydymo rezultatai lyginami su chirurgija, todėl svarbus klinikinių tyrimų, vertinančių šių dviejų gydymų suteikiamą lokalią kontrolę, išgyvenamumą ir pacientų gyvenimo kokybę, inicijavimas.

Atsižvelgiant į intrakranijinių navikų gydymą ir atkreipiant dėmesį į daugiainstitucinius klinikinius tyrimus, galima pastebėti, jog vis dar svarbi ir dažnai rekomenduojama chirurginio ir SRS naviko šalinimo kombinacija. Esant didelės apimties ($>4\text{ cm}^3$) navikams, neurochirurgijos ir spindulinės radiochirurgijos derinimas sumažina vietinio recidyvo tikimybę iki 1 metų, o bendras išgyvenamumas dažniau siekia 2 metų laikotarpį [28].

Atkreipiant dėmesį į ekstrakranijinių navikų gydymą, galima pastebėti, jog SBRT ankstyvos stadijos NSCLC gydyme suteikia panašią lokalią kontrolę kaip ir chirurginis gydymas, tačiau spindulinis gydymas, šiuo atveju, vis dar pasižymi blogesniu pacientų išgyvenamumu 3 metų laikotarpyje. SBRT vis dar išlieka optimaliausia kliniškai silpniems ar senyvo amžiaus pacientams, dėl neinvazinio gydymo pobūdžio ir galimos didelės biologiškai aktyvios dozės [36].

Tačiau kaulų ir stuburo smegenų navikų bei metastazių gydymas pritaikant SBRT, vis dar išlieka daugiausiai diskusinių klausimų keliančiu aspektu. Remiantis turimais klinikiniais tyrimais, tradicinės radioterapijos pritaikymo skausmingoms kaulų metastazėms atveju, teigiamą atsaką į ilgalaikę skausmo kontrolę galima pasiekti iki 80 proc. gydomų pacientų. Tačiau SBRT taikymo metu geresnis rezultatas labiau stebimas lokalsios naviko kontrolės nei atsako į nuskausminimą atžvilgiu. Todėl remiantis ESTRO – ACROP gairėmis SBRT labiau rekomenduojamas esant didelės dozės ir tikslumo poreikiui [50].

5. REKOMENDACIJOS IR IŠVADOS

1. Stereotaksinė radiochirurgija ir stereotaksinė kūno radioterapija yra šiuolaikiški spindulinės terapijos metodai, leidžiantys skirti dideles jonizuojančiosios spinduliuotės dozes į naviką, kartu maksimaliai tausojant aplinkinius audinius ir gerinant terapinį atsaką bei ligos kontrolę. Intrakranijinių navikų, tokių kaip vestibulinės švanomos, meningiomos, glioblastomos ir galvos smegenų metastazės, šie gydymo metodai užtikrina gerą navikų lokalią kontrolę, trumpesnę pacientų hospitalizaciją ir geresnę neurokognityvinių funkcijų išsaugojimą, lyginant su neurochirurgija ir visų galvos smegenų radioterapija. Lokalsios navikų kontrolės atveju, plaučių navikų ir metastazių atvejais stereotaksinė kūno radioterapija gali būti lygiavertė chirurginiam gydymui, tačiau ilgesnis bendras pacientų išgyvenamumas dažniau stebimas operuotiems pacientams. Kaulų ir stuburo smegenų navikų gydymo kontekste, stereotaksinė kūno

radioterapija leidžia pasiekti gerą skausmo ir lokalią naviko kontrolę, tačiau bendro išgyvenamumo laikotarpis priklauso nuo metastazių skaičiaus bei ligos išplitimo.

2. Atlikus literatūros analizę, remiantis užsienio ir Lietuvos mokslinė literatūra ir gydymo gairėmis, galima teigti, jog vėžinių galvos smegenų navikų gydymui stereotaksinė radiochirurgija derinama su chemoterapija suteikia gerą naviko lokalią kontrolę ir minimalų kognityvinių funkcijų pakenkimą mažiausiai metų laikotarpyje. Galvos smegenų metastazėms stereotaksinė radiochirurgija gali būti taikoma kaip vienintelis gydymo būdas, jei metastazių skaičius ir dydis atitinka pasaulyje priimtų gydymo gairių normas. Stereotaksinės kūno radioterapijos taikymo dažnumas plaučių navikų gydymui priklauso nuo to, ar pacientai yra operuoti ar chirurginis šalinimas yra kontraindikuotinas. Operuotiems pacientams plaučių navikai dažniau rekomenduotini šalinti chirurgiškai, o nesant galimybės jos atlikti – stereotaksinė kūno radioterapija arba hipofrakcionuota radioterapija. Kaulų navikų ir metastazių gydymas stereotaksine kūno radioterapija, atsižvelgiant į skausmo kontrolę, šiuo metu duoda tokius pat rezultatus, kaip ir gydymas įprastine radioterapija. Stuburo smegenų metastazių gydyme stereotaksinė kūno radioterapija rodo ne tik geresnę skausmo kontrolę, lyginant su įprasta radioterapija, bet ir geresnę lokalią naviko kontrolę, tačiau šioje pacientų grupėje gydymo sėkmingumui labai svarbi tinkama pacientų atranka.
3. Stereotaksinės radiochirurgijos ir stereotaksinės kūno radioterapijos toksiškumas glaudžiai susijęs su gydymui skiriamu dozės frakcionavimu, taikiniui bei rizikos organams tenkančia apšvita, todėl viršijus kritinius dozimetrinius parametrus didėja radionekrozės, pneumonito, neurologinių komplikacijų ir kaulų lūžių rizika. Todėl klinikinėje praktikoje išlieka svarbus nuoseklus multidisciplininis sprendimų priėmimas, vertinant stereotaksinės radioterapijos tinkamumą pacientui ir suderinamumą su kitomis gydymo formomis. Ir nors esamos klinikinės gairės dažnai aiškiai apibrėžia stereotaksinės radiochirurgijos taikymą, daliai intrakranijinių ir ekstrakranijinių navikų, ypač kaulų ir stuburo metastazių gydymo srityse, vis dar trūksta papildomų klinikinių tyrimų. Radionekrozės toksiškumas tradiciškai klasifikuojamas pagal simptomų sunkumą, ne pagal pačios nekrozės išplitimo mastą, kadangi jam dar nėra visuotinai pripažintos vertinimo skalės. Todėl svarbu standartizuoti gydymo toksiškumo registravimą, taikant pripažintas klasifikacijas, jog skirtingų centrų rezultatai būtų lengviau lyginami, o komplikacijų rizikos veiksniai lengviau identifikuojami.

Rekomenduojama ir toliau tęsti SBRT efektyvumą ir saugumą nagrinėjančius klinikinius tyrimus, daugiau dėmesio kreipiant į kaulų ir stuburo smegenų metastazių gydymą. Taip pat, svarstyti į klinikinę praktiką NVC įdiegti ir kitų lokalizacijų gydymą, tokių kaip kepenys, prostata, naudojant SBRT.

6. LITERATŪRA

1. Abel, Stephen, et al. "Principles and Applications of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy." *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 33, no. 6, Dec. 2019, pp. 977–987.
2. Moreno AC, Fellman B, Hobbs BP, Liao Z, Gomez DR, Chen A, et al. Biologically Effective Dose in Stereotactic Body Radiotherapy and Survival for Patients With Early-Stage NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020 Jan 1;15(1):101–9.
3. McTyre E, Helis CA, Farris M, Wilkins L, Sloan D, Hinson WH, et al. Emerging Indications for Fractionated Gamma Knife Radiosurgery. *Neurosurgery*. 2017 Jan 13;80(2):210–6.
4. Johns Hopkins Medicine. Gamma Knife Radiosurgery [Internet]. www.hopkinsmedicine.org. 2024.
5. AlDahlawi I, Prasad D, Podgorsak MB. Quality assurance tests for the Gamma Knife Icon™ image guidance system. *PubMed*. 2018 Aug 3;19(5):573–579.
6. Vergalasova I, Liu H, Alonso-Basanta M, Dong L, Li J, Nie K, et al. Multi-Institutional Dosimetric Evaluation of Modern Day Stereotactic Radiosurgery (SRS) Treatment Options for Multiple Brain Metastases. *Frontiers in Oncology*. 2019 Jun 7;9.
7. Carminucci A, Nie K, Weiner J, Hargreaves E, Danish SF. Assessment of motion error for frame-based and noninvasive mask-based fixation using the Leksell Gamma Knife Icon radiosurgery system. *Journal of neurosurgery*. 2018 Dec 1;129(Suppl1):133–9.
8. Gamma knife Information for the patients [Internet]. [cited 2026 Mar 23]. Available from: https://pola.lt/wp-content/uploads/2019/06/GK-information-for-patients_EN.pdf
9. Ho HW, Yang CC, Lin HM, Chen HY, Huang CC, Wang SC, et al. The new SRS/FSRT technique HyperArc for benign brain lesions: a dosimetric analysis. *Scientific Reports*. 2021 Oct 26;11(1).

10. HyperArc™ - naujovė galvos smegenų radiochirurgijoje - HyperArc™ - naujovė galvos smegenų radiochirurgijoje [Internet]. Www.nvi.lt. 2022. Available from: <https://www.nvi.lt/news/758/72/HyperArc-naujove-galvos-smegenu-radiochirurgijoje/>
11. Meeks SL, Mercado CE, Popple RA, Agazaryan N, Kaprealian T, Fiveash JB, Tenn S. Practical considerations for single isocenter LINAC radiosurgery of multiple brain metastases. Technical Report. 2021 Sep 2; available from: [https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500\(21\)00270-8/pdf](https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500(21)00270-8/pdf)
12. Hartgerink D, Swinnen A, Roberge D, Nichol A, Zygmanski P, Yin FF, et al. LINAC based stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases: guidance for clinical implementation. *Acta Oncologica*. 2019 Jul 1;58(9):1275–82.
13. Jakubeit T, Sturtz S, Sow D, Groß W, Mosch C, Patt M, et al. Single-fraction stereotactic radiosurgery versus microsurgical resection for the treatment of vestibular schwannoma: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* [Internet]. 2022 Dec 12;11(1):265. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36503553/>
14. Fallon M, Tadi P. Histology, Schwann Cells [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544316/>
15. Sheikh MM, De Jesus O. Schwannoma [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562312/>
16. Jakubeit T, Sturtz S, Sow D, Groß W, Mosch C, Patt M, et al. Single-fraction stereotactic radiosurgery versus microsurgical resection for the treatment of vestibular schwannoma: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* [Internet]. 2022 Dec 12;11(1):265. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36503553/>
17. Pointer K, Chmura S. Vestibular Schwannoma [Internet]. 2020. Available from: https://www.astro.org/ASTRO/media/ASTRO/AffiliatePages/arro/PDFs/ARROCase_GlioMulti.pdf
18. National cancer institute . Meningioma [Internet]. National Cancer Institute. Cancer.gov; 2018. Available from: <https://www.cancer.gov/rare-brain-spine-tumor/tumors/meningioma>
19. Reimoris Dominykas. Didelių meningiomų radiochirurginis gydymas gama peiliu. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. 2024. Available from:

20. Friedman, William A.. Judicious Resection and/or Radiosurgery for Parasagittal Meningiomas: Outcomes from a Multicenter Review. *Neurosurgery* 43(3):p 414, September 1998.
21. Ohgaki H, Kleihues P. The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*. 2012 Dec 3;19(4):764–72.
22. Lara-Velazquez M, Al-Kharboosh R, Jeanneret S, Vazquez-Ramos C, Mahato D, Tavanaiepour D, et al. Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults. *Brain Sciences* [Internet]. 2017 Dec 20;7(12):166. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/7/12/166>
23. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. 2009 May;10(5):459–66.
24. Lovo EE, Moreira A, Barahona KC, Ramirez J, Campos F, Tobar C, et al. Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme: A Retrospective Multi-Institutional Experience. *Cureus*. 2021 Oct 4.
25. Lara-Velazquez M, Al-Kharboosh R, Jeanneret S, Vazquez-Ramos C, Mahato D, Tavanaiepour D, et al. Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults. *Brain Sciences* [Internet]. 2017 Dec 20;7(12):166. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/7/12/166>
26. Biau J, Guillemin F, Ginzac A, Villa J, Truc G, Antoni D, et al. Preoperative stereotactic radiotherapy for the management of brain metastases. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2024 Oct 2;28(6-7):534–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321824001318?via%3Dihub>
27. Lauko A, Rauf Y, Ahluwalia MS. Medical management of brain metastases. *Neuro-Oncology Advances*. 2020 Jan 1;2(1).
28. Prabhu RS, Press RH, Patel KR, Boselli DM, Symanowski JT, Lankford SP, et al. Single-Fraction Stereotactic Radiosurgery (SRS) Alone Versus Surgical Resection and SRS for Large

- Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2017 Apr 10;99(2):459–67.
29. Krist DT, Naik A, Thompson CM, Kwok SS, Janbahan M, Olivero WC, et al. Management of brain metastasis. Surgical resection versus stereotactic radiotherapy: a meta-analysis. *Neuro-Oncology Advances* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Jan 26];4(1). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8982204/>
 30. Pangal DJ, Yarovinsky B, Cardinal T, Cote DJ, Ruzevick J, Attenello FJ, Chang EL, Ye J, Neman J, Chow F, Zada G. The abscopal effect: systematic review in patients with brain and spine metastases, *Neuro-Oncology Advances*, Volume 4, Issue 1, January-December 2022, vdac132, <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdac132>
 31. Li, Y. D., Coxon, A. T., Huang, J., Abraham, C. D., Dowling, J. L., Leuthardt, E. C., Dunn, G. P., Kim, A. H., Dacey, R. G., Zipfel, G. J., Evans, J., Filiput, E. A., & Chicoine, M. R. (2022). Neoadjuvant stereotactic radiosurgery for brain metastases: a new paradigm. *Neurosurgical Focus*, 53(5), E8. <https://doi.org/10.3171/2022.8.FOCUS22367>
 32. Radiation Therapy for Brain Metastases - American Society for Radiation Oncology (ASTRO) [Internet]. ASTRO. 2022. Available from: <https://www.astro.org/provider-resources/guidelines/clinical-practice-guidelines/rt-for-brain-metastases>
 33. Miyasaka Y, Sato H, Okano N, Kubo N, Kawamura H, Ohno T. A Promising Treatment Strategy for Lung Cancer: A Combination of Radiotherapy and Immunotherapy. *Cancers*. 2021 Dec 31;14(1):203.
 34. Yan W, Zhong WZ, Liu YH, Chen Q, Xing W, Zhang Q, et al. Adebrelimab (SHR-1316) in Combination With Chemotherapy as Perioperative Treatment in Patients With Resectable Stage II to III NSCLCs: An Open-Label, Multicenter, Phase 1b Trial. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2022 Oct 1;18(2):194–203.
 35. Maxwell CM, Ng C, Fernando HC. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Ablation Versus Surgery for Early-Stage Lung Cancer in High-Risk Patients. *Thoracic Surgery Clinics*. 2023 May;33(2):179–87.

36. Gustavo Arruda Viani, André Guimarães Gouveia, Yan M, Fernando Konjo Matsuura, Fabio Ynoe Moraes. Stereotactic body radiotherapy versus surgery for early-stage non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis involving 29,511 patients included in comparative studies. *Jornal Brasileiro de Pneumologia (Impresso)* [Internet]. 2022 Jun 30;e20210390–0.
37. Tian Q, Zhao X, Zhang C, Tian N, Bian H. Comparison of Treatment Outcomes Between Thoracoscopic Surgery and Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2024 Jan 1;23.
38. Steponavičienė R., Burneckis A. *Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo gairės (metodinės rekomendacijos)*. 3rd ed. Vilnius; 2023.
39. Anand Swaminath, Sameer Parpia, Wierzbicki M, Vijayananda Kundapur, Faria S, Okawara GS, et al. Stereotactic vs Hypofractionated Radiotherapy for Inoperable Stage I Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology* [Internet]. 2024 Sep 19.
40. Nih.gov. 2025. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9529709/>
41. Takeda A, Naoko Sanuki, Yuichiro Tsurugai, Oku Y, Aoki Y. Stereotactic body radiotherapy for patients with oligometastases from colorectal cancer: risk-adapted dose prescription with a maximum dose of 83–100 Gy in five fractions. *Journal of Radiation Research*. 2016 Mar 16;57(4):400–5.
42. Helou J, Thibault I, Poon I, Chiang A, Jain S, Soliman H, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Pulmonary Metastases: Histology, Dose, and Indication Matter. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* [Internet]. 2017 Jun 1;98(2):419–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463162/>
43. Siva S, Bressel M, Mai T, Le H, Vinod S, de Silva H, et al. Single-Fraction vs Multifraction Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases (SAFRON II): The Trans Tasman Radiation Oncology Group 13.01 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* [Internet]. 2021 Aug 29; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455431/>
44. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Jun 23];93(5):989–96.

45. Lindberg K, Grozman V, Karlsson K, Lindberg S, Lax I, Wersäll P, et al. The HILUS-Trial-a Prospective Nordic Multicenter Phase 2 Study of Ultracentral Lung Tumors Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Aug 18];16(7):1200–10.
46. Tang C, Welsh JW, Patricia, Massarelli E, Chang JY, Hess KR, et al. Ipilimumab with Stereotactic Ablative Radiation Therapy: Phase I Results and Immunologic Correlates from Peripheral T Cells. 2017 Mar 15 [cited 2023 Jun 8];23(6):1388–96.
47. Chmura SJ, Winter K, Robinson CG, Pisansky TM, Borges VF, Hania Al-Hallaq, et al. Evaluation of Safety of Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Patients With Multiple Metastases. *JAMA Oncology*. 2021 Jun 1;7(6):845–5.
48. Palma DA, Bauman G, Rodrigues G. Beyond Oligometastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2020 Jun 1;107(2):253–6.
49. Eaton BR, Schwarz R, Vatner R, Yeh B, Claude L, Indelicato DJ, et al. Osteosarcoma. *Pediatric Blood & Cancer* [Internet]. 2021 May 1;68 Suppl 2(S2):e28352.
50. van der Velden J, Willmann J, Spalek M, Oldenburger E, Brown S, Kazmierska J, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases. *Radiotherapy and Oncology*. 2022 Aug;173:197–206.
51. van de Ven S, van den Bongard D, Pielkenrood B, et. al. Patient-Reported Outcomes of Oligometastatic Patients After Conventional or Stereotactic Radiation Therapy to Bone Metastases: An Analysis of the PRESENT Cohort. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2020; 107, 39-47
52. Ito K, Nakamura N, Shimizuguchi T, Ogawa H, Karasawa K. Appropriate endpoints for stereotactic body radiotherapy for bone metastasis: Classification into five treatment groups. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* [Internet]. 2019 Dec 18;25(1):150–3.
53. Guckenberger M, N Andratschke, Belka C, D Bellut, Cuccia F, M Dahele, et al. ESTRO clinical practice guideline: Stereotactic body radiotherapy for spine metastases. *Radiotherapy and Oncology*. 2023 Nov 1;109966–6.

54. RS Guninski, Cuccia F, Alongi F, N Andratschke, Belka C, D Bellut, et al. Efficacy and safety of SBRT for spine metastases: A systematic review and meta-analysis for preparation of an ESTRO practice guideline. *Radiotherapy and Oncology*. 2023 Nov 1;109969–9.
55. Zeng K, Tseng CL, Soliman H, Weiss Y, Sahgal A, Sten Myrehaug. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Oligometastatic Spine Metastases: An Overview. *Frontiers in Oncology*. 2019 May 1;9.
56. Leeman JE, Shin KY, Chen Y, Mak RH, Nguyen PL, D’Amico AV, et al. Acute toxicity comparison of magnetic resonance-guided adaptive versus fiducial or computed tomography-guided non-adaptive prostate stereotactic body radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2023 Jul 24.
57. Yan M, Louie AV, Kotecha R, Md Ashfaq Ahmed, Zhang Z, Matthias Guckenberger, et al. Stereotactic body radiotherapy for Ultra-Central lung Tumors: A systematic review and Meta-Analysis and International Stereotactic Radiosurgery Society practice guidelines. *Lung Cancer*. 2023 Aug 1;182:107281–1.
58. Bisello S, Cilla S, Benini A, Cardano R, Nguyen NP, Deodato F, et al. Dose–Volume Constraints fOr oRganS At risk In Radiotherapy (CORSAIR): An “All-in-One” Multicenter–Multidisciplinary Practical Summary. *Current Oncology [Internet]*. 2022 Sep 27;29(10):7021–50.
59. Dose-Volume Histogram - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. www.sciencedirect.com.
60. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017.
61. Radiation Oncology/Toxicity grading/RTOG - Wikibooks, open books for an open world [Internet]. en.wikibooks.org. Available from: https://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/Toxicity_grading/RTOG
62. Milano MT, Grimm J, Niemierko A, Soltys SG, Moiseenko V, Redmond KJ, et al. Single- and Multifraction Stereotactic Radiosurgery Dose/Volume Tolerances of the Brain. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics [Internet]*. 2021 May 1;110(1):68–86.

63. Johannwerner L, Werner EM, Blanck O, Janssen S, Cremers F, Yu NY, et al. Radiation Necrosis Following Stereotactic Radiosurgery or Fractionated Stereotactic Radiotherapy with High Biologically Effective Doses for Large Brain Metastases. *Biology* [Internet]. 2023 Apr 26; 12(5):655.
64. Ahmad I, Sardana K, Chufal KS, Bhatt CP. Radiation Induced Alopecia: An Under-Appreciated Side Effect of Whole Brain Radiotherapy and Strategies to Ameliorate it. *Journal of Nuclear Medicine & Radiation Therapy*. 2018.
65. Kang K, Okoye C, Patel R, Siva S, Biswas T, Ellis R, et al. Complications from Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. *Cancers*. 2015 Jun 15;7(2):981–1004.
66. Wang C, Rimner A, Gelblum DY, Dick-Godfrey R, McKnight D, Torres D, et al. Analysis of pneumonitis and esophageal injury after stereotactic body radiation therapy for ultra-central lung tumors. *Lung Cancer*. 2020 Sep;147:45–8.
67. Ruyscher DD, Wauters E, Jendrossek V, Filippi AR, Revel MP, Faivre-Finn C, et al. Diagnosis and treatment of radiation induced pneumonitis in patients with lung cancer: An ESTRO clinical practice guideline. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2025 Jun;207:110837.
68. Lindberg K, Grozman V, Lindberg S, Onjukka E, Lax I, Lewensohn R, et al. Radiation-induced brachial plexus toxicity after SBRT of apically located lung lesions. *Acta Oncologica*. 2019 May 8;58(8):1178–86.
69. Issany A, Iovoli AJ, Wang R, Shekher R, Ma SJ, Goulenko V, Fekrmandi F, Prasad D. Vertebral body collapse after spine stereotactic body radiation therapy: a single-center institutional experience. *Nih.gov*. 2026.
70. Sasamura K, Suzuki R, Kozuka T, Yoshimura R, Yoshioka Y, Oguchi M. Outcomes after reirradiation of spinal metastasis with stereotactic body radiation therapy (SBRT): a retrospective single institutional study. *Journal of radiation research*. Vol. 61, No. 6, 2020, pp. 929–934.
71. Zeng KL, Sahgal A et. al. Prognostic factors associated with surviving less than 3 months vs greater than 3 years specific to spine stereotactic body radiotherapy and late adverse events. *Congress of Neurological Surgeons 2021*. 2021, Jan 20.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju šio magistro darbo vadovei gyd. Ritai Steponavičienei už skirtą savo brangų laiką, aktyviai mane įtraukiant ir supažindinant su onkolinės radioterapijos medicinine sritimi. Taip pat, už nuolatinę pagalbą, greitą ir gerą komunikaciją rašant šį darbą bei visą kitą mokslinę veiklą.