

Možnosti nenádorové zevní radioterapie

Jakub Cvek, Iveta Halfarová, Lukáš Molenda, Lukáš Knybel

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

Nenádorová radioterapie se používá nejčastěji k léčbě zánětlivých i degenerativních nemocí pohybového ústrojí. Stereotaktické techniky se nejčastěji používají pro léčbu neuralgie trigeminu a perspektivně se jeví i její využití při terapii funkčních onemocnění. Kromě České republiky je nenádorová radioterapie velmi využívána i v Německu, kdy počty pacientů s nenádorovou radioterapií převyšují počty onkologických pacientů. Při uvážlivé indikaci se jedná o vysoce efektivní a bezpečnou metodu, která zjevně splňuje požadavky na radiační ochranu.

Klíčová slova: benigní onemocnění, nenádorová radioterapie, rentgenové záření.

Non-cancer external radiotherapy

Non-cancer radiotherapy is most commonly used to treat inflammatory and degenerative diseases of the locomotor system. Stereotactic techniques are typically used for the treatment of trigeminal neuralgia and their use in treating functional diseases also appears to be promising. Apart from the Czech Republic, non-cancer radiotherapy is used widely in Germany where the numbers of patients receiving non-cancer radiotherapy exceed the numbers of cancer patients. When indicated with discretion, it is a highly effective and safe method which clearly meets the requirements for radiation protection.

Key words: benign disease, non-cancer radiotherapy, x-rays.

Úvod

Již dva roky po objevení X paprsků byly zjištěny léčebné a analgetické účinky záření u nenádorových onemocnění, brzy byl ověřen efekt u furunklu či revmatismu kloubů a s odstupem následovala např. neuralgie trigeminu. Léčba zářením nezhoubných nemocí byla nazývána také: protizánětlivá, analgetická, sympotomická, stimulační, popudová. S postupem času se zkoumaly jednotlivé druhy záření, mechanismus jejich biologických účinků, vyvíjely se nové radioterapeutické přístroje i techniky. Současné se měnilo také spektrum indikací a pacientů, pro které byla léčba zářením vhodná. V 30.–50. letech 20. století převažovala radioterapie nenádorových onemocnění nad léčbou maligních tumorů, od roku 2007 do roku 2017 se počet nových pacientů s nenádorovým onemocněním mírně snižuje, přesto Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR udává celkem téměř 24 860 osob, léčených

nenádorovou radioterapií v roce 2017, z toho přibližně 16 500 nových (1).

Nenádorová radioterapie se používá nejčastěji k léčbě zánětlivých i degenerativních nemocí pohybového ústrojí, na vrcholu indikací je diagnóza ostruha patní kosti. Radiochirurgie neuralgie trigeminu je metodou v klinických studiích dlouhodobě ověřenou, nicméně provádí se jen ve superspecializovaných centrech. Radiochirurgie komorových arytmií je metodou experimentální, která se ve světě testuje jen na několika pracovištích. Cílem tohoto přehledového článku je na základě postavení tří velmi rozdílných indikací nenádorové radioterapie ukázat kromě jiného i výhled do budoucna. Brachyterapie jako metoda nenádorové radioterapie přesahuje možnosti tohoto textu.

Nemoc, incidence, patofyziologie

Entezopatie jsou obvykle popisována jako bolestivá degenerativní onemocnění pojivo-

vé tkáně v blízkosti úponu šlach na kostěné struktury. Incidence v populaci je vysoká v rozmezí 1–10%, nejvyšší zastoupení je ve čtvrté až šesté dekádě a více bývají postiženy ženy. Patofyziologicky se jedná o mikrotraumata při opakovaných přetíženích úponů šlach s doprovodným zánětem (2). Diferenciální diagnostika při běžném rtg vyšetření nebývá obtížná, viditelné známky zánětu, motorický či senzitivní deficit nebo poruchy perfuze nebývají přítomny (3).

Neuralgie trigeminu je chronická, epizodická a invalidizující bolest tváře známá již z druhého století našeho letopočtu – Aretaeus z Kappadokie (4), incidence je uváděna 4,3 na 100 000 obyvatel, vyšší predispozice je u žen a starších 50 let. Patofyziologie je ne zcela jasná, uplatňují se periferní i centrální mechanismy, až v 80% se podílí neurovaskulární konflikt v oblasti tzv. root entry zone V. hlavového nervu. Burchieldova klasifikace rozděluje idiopatické neuralgie na Typ 1 (ostrá, vystřelující, elektrizující,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D., jakub.cvek@fno.cz

Onkologická klinika FN Ostrava, 17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(6): 278–281

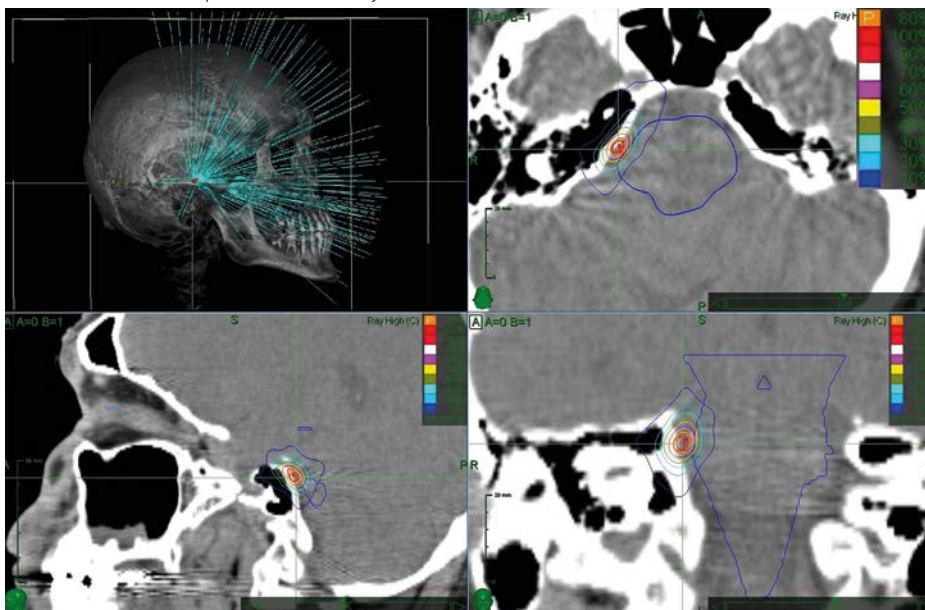
Článek přijat redakcí: 1. 10. 2020

Článek přijat k publikaci: 20. 10. 2020

Obr. 1. Ukázka provedení nenádorové radioterapie plantární entezopatie, tubus ohraničující pole 8×8 cm, ortovoltážní zdroj záření 180 keV



Obr. 2. Ukázka ozařovacího plánu radiochirurgie neuralgie trigeminu; 3D rozložení ozařovacích svazků přístroje CyberKnife (A); dávková distribuce v transverzální (B), sagitální (C) a koronární (D) rovině; 80 % izodóza (oranžová) odpovídá dávce 66 Gy



epizodická), Typ 2 (pálivá, konstantní či pulzující). V diferenciální diagnostice je nutno odlišit neuralgii v oblasti ganglia geniculi a neuralgii glosyfaryngeální.

Komorová tachykardie je jedna ze dvou maligních srdečních arytmií, při které dochází k rychlým stahům srdečních komor. Je definována jako sled čtyř a více komorových extrasystol dle elektrokardiografického záznamu. Pacienti se strukturálním onemocněním srdce různé etiologie (ischemická i neischemická kardiomyopatie),

kteří je charakterizováno přítomností jizevnaté tkáně nebo fibrózy, mají zvýšené riziko komorových arytmií a náhlé srdeční smrti (5).

Léčebné možnosti

Pro entezopatie je k dispozici široká paleta léčebných postupů bez jednoznačné výhody jednoho oproti ostatním. Jedná se o omezení zátěže, rázovou vlnu, laser, fyzioterapii, akupunkturu, lokální aplikaci kortikoidů či perorální užívání analgetik/antiflogistik.

Léčba neuralgií trigeminu je založena na lécích – zejm. karbamazepin s účinností až 80 % (6), chirurgické intervenci (mikrovaskulární dekomprese nebo perkutánní rhizotomie) a radiochirurgii.

V případě komorových tachykardií umožňují současné strategie katetrizační ablace extenzivní modifikaci substrátu v naprosté většině případů (7). Tato metoda dokáže vyřešit i elektrickou bouři a v některých případech může jít o život zachraňující výkon (8). Z antiarytmik se nejčastěji využívá amiodaron, účinnost ale nemusí být dostatečná a vedlejší účinky bývají významné (9).

Léčba zářením

Analgetická radioterapie entezopatií se začala využívat v zásadě ihned po objevení paprsků X, nicméně dnes by měla být s ohledem na obecné principy radiační ochrany vyhrazena na případy, kde ostatní léčebné postupy nevedou k úlevě od potíží (10). Pacienti mladší než 40 let by měli být ozařováni jen velmi výjimečně (11).

Radiochirurgie neuralgie trigeminu byla poprvé představena v 50. letech Larsem Leksellem, cílovým objemem bylo gaserské ganglion a výsledek byl vynikající. Dnes je absolutní indikací lékově rezistentní bolest, event. neurovaskulární konflikt diagnostikovaný na MR. Relativní indikací jsou pak komorbidity zvyšující riziko neurochirurgické intervence, event. i vybrané symptomatické a postherpetické neuralgie (tzv. trigeminal injury dle Burchielda).

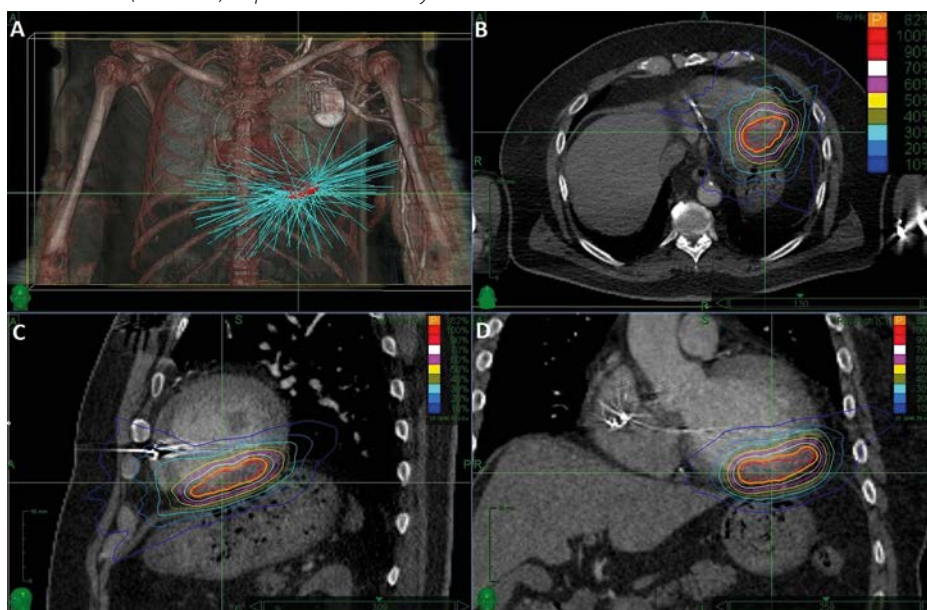
Radiochirurgie substrátu komorové tachykardie je považována za experimentální metodu, která vykazuje slibnou účinnost, ale klinicky se zatím využívá méně než deset let. Jasně spektrum indikací není tedy v současnosti známo, zvažuje se v případě recidiv po katetrových ablacích a selhání antiarytmik, event. jsou pacienti zařazováni do klinických studií (5).

Radiobiologický efekt

Radiobiologický efekt analgetické radioterapie entezopatií není dodnes zcela objasněn, uplatňuje se patrně protizánětlivý a imunomodulační efekt ionizujícího záření. Na molekulární úrovni se jedná nejspíše o snížení exprese E-selektinu endoteliálních buněk s následným růstem aktivity nukleárního faktoru kappa B a poklesem sekrece prozánětlivých cytokinů (IL-1, TNF-alfa).

Zdůvodnění efektu radiochirurgie root entry zone bylo založeno na destrukci iontových

Obr. 3. Ukázka ozařovacího plánu radiochirurgie ventrikulární tachykardie; 3D rozložení ozařovacích svazků přístroje CyberKnife (A); dávková distribuce v transverzální (B), sagitální (C) a koronární (D) rovině; 82 % izodóza (oranžová) odpovídá dávce 25 Gy



kanálů s relativní bloádou elektrické vodivosti v části nervu, kde přechází centrální typ myelinu v periferní, novější poznatky ukazují spíše na pozitivní vliv demyelinizace v této oblasti.

Cílem radiochirurgie komorové arytmie je modifikace/homogenizace substrátu tak, aby došlo k přerušení/ukončení re-entry dráhy. Radiobiologicky se pravděpodobně nejvíce uplatňuje apoptóza myocytů v jizvě při kardiomyopatiích, jedná se tedy o prohloubení fibrilace k omezení elektrického vedení.

Dávka a techniky

Pro radioterapii entezopatií jsou používány dávky 3–6 Gy rozdělené do 4 až 6 frakcí za 2–3 týdny, dávky 6x 1 Gy a 6x 0,5 Gy jsou podobně účinné (12), nižší dávky (6x 0,1 Gy) pak již účinnost neprokázaly. Jsou preferovány ortovoltážní zdroje záření před megavoltážními. Cílový objem zahrnuje úpon šlachy a přilehlou kost i svaly (12).

Předepsaná dávka pro radiochirurgii neuralgie trigeminu bývá v rozmezí 60 Gy až 90 Gy, dávky vyšší nezvyšují účinnost a zvyšují pravděpodobnost komplikací. Cílovým objemem je nyní na místo gaserského ganglia tzv. root entry zone, tedy intracisternální porce trojklanného nervu (13).

Radiochirurgická ablace komorové tachykardie využívá nejčastěji dávky 25 Gy, v animálních experimentech byly testovány dávky až 35 Gy, kdy dávka korelovala s efektivitou, nicméně technicky není možné adekvátně namodelovat substrát.

Cílový objemem je nejčastěji transmuralní oblast definována na základě invazivní elektroanatomické studie, méně perspektivní se jeví využití 3D zobrazovacích metod k definici jizvy (SPECT či PET/CT). Klíčový aspektem je kompenzace respiračních i srdečních pohybů cílového objemu (14).

Účinnost a prognostické faktory

Úlevy od bolesti po analgetické radioterapii entezopatií při neúspěchu lze očekávat do 6–12 týdnů a po této době lze uvažovat o opakování ozařovací série (15). Účinnost lze měřit podle klasifikace von Pannwitz (16), v běžné praxi postačuje využití vizuální analogové škály bolesti. V případě plantární fasciitidy lze očekávat lepší léčebnou odpověď ve srovnání s ostatními entezopatiemi, např. tenisový loket.

Účinnost radiochirurgie neuralgie trigeminu se pohybuje v širokém rozmezí 50–100 % (17), časové zpoždění bývá od 15 do 81 dnů. Dlouhodobý efekt měřený v 10 letech bývá ve 30–68 % případů (18). Burchiel typ 1 vykazuje lepší úlevu od bolesti, lepší efekt bezprostředně po radiochirurgii ukazuje i na dlouhodobý efekt a přítomnost neurovaskulárního konfliktu rovněž ukazuje na vyšší účinnost radiochirurgie (19).

První kazuistika radiochirurgické ablace komorové tachykardie dokumentovala ozáření v roce 2012 u 71letého nemocného s těžkou poinfarktovou dysfunkcí a výskytem četných epizod komorových tachykardií (20). Po ozáření

došlo k prokazatelnému efektu, nicméně pacient zemřel za 9 měsíců na respirační selhání a komorové arytmie byly přítomny a první dlouhodobý efekt této léčby tak byl dokumentován až v roce 2014 (14). V posledních letech jsou publikovány i výsledky větších souborů pacientů, které ukazují na slibnou účinnost a přijatelný bezpečnostní profil (21, 22).

Vedlejší účinky

Vedlejší účinky analgetické radioterapie entezopatií nejsou žádné, s ohledem na pravděpodobnou bezprahovost stochastických efektů záření je vhodné zmínit vyšší riziko karcinogeneze, ale tato pravděpodobnost je zejm. u pacientů nad 40 let velmi nízká (23).

Po radiochirurgii neuralgie trojklanného nervu lze očekávat hypostezie a/nebo dysestezie u 19–28 % pacientů (24), tyto vedlejší účinky rostou s délkou ozáření části nervu a s dávkou nad 90 Gy.

Akutní vedlejší účinky radiochirurgické ablace komorových tachykardií jsou minimální, v případě substrátu na spodní stěně lze očekávat nauzeu s dobrou odpovědí na setronová antiepetika. Pravděpodobnost pozdních nežádoucích účinků zřejmě roste s velikostí ozářeného objemu. Cuculich et al. popisují v prospektivní studii 19 pacientů (medián ozářeného objemu 99 ml, 61–299 ml) dva výskyty toxicity třetího stupně (srdeční selhání a perikarditida) a pět výskytů asymptomatických výpotků a/nebo pneumonitid (21).

Diskuze a závěr

Cílem tohoto článku není úplný výčet indikací nenádorové radioterapie, takových je dostupných celá řada (25–27), ale na základě postavení tří velmi rozdílných indikací nenádorové radioterapie ukázat postavení léčby značně různorodých nemocí jako celku i výhled do budoucna.

Z různých dalších zánětlivých, degenerativních nebo funkčních nemocí, kde lze nenádorovou radioterapii zvažovat, Seegenschmiedt et al. (27) uvádí bolestivou artrózu kolene (22x retrospektivní studie, 1x prospektivní studie, 10 046 pacientů, účinnost 58–91 %), bolestivá artróza kyčle (19x, 0x, 895, 24–89 %), bolestivá artróza ruky (17x, 0x, 809, 63–75 %), Dupuyetronova kontraktura (10x, 2x, 1762, 67–84 %), Ledderhoseova nemoc (6x, 0x, 200, až 100 %), keloidní jizvy (12x, 1x, 4 317, 60–80 %), Peyronieova nemoc

(18x, 3x, 8 732, 30–70 %), agresivní fibromatóza (38x, 2x, 2 238, vysoká účinnost), páteřní hemangiomy (65x, 1x, 548, 85 %), pigmentová vilonodulární synovitida (19x, 1x, 154, 95 %), syndrom Gorham Stout (38x, 1x, 62, 80 %), Graves Basedova orbitopatie (22x, 7x, 2039, 65–75 %) a heterotopická ossifikace (3x, 4x, 8682, 90 %). Při pohledu na množství důkazů EBM (Evidence Based Medicine) se jedná o indikace nenádorové radioterapie v kategorii „mohla by se“ nebo „smí

se“, heterotopická ossifikace však zaujímá výlučné postavení s ohledem na velké množství důkazů a stejně jako v případě plantární entezopatie by se nenádorová radioterapie indikovat měla.

Indikace nenádorové radioterapie v některých případech přetrvává jen s malými změnami již několik desetiletí, v jiných případech dochází ke zpřesňování indikace a lze najít i zcela nové přístupy. Kromě České republiky je nenádorová radioterapie velmi využívána i v Německu, počty

pacientů s nenádorovou radioterapií tak převyšují počty onkologických pacientů, a za 5 let byl zaznamenán nárůst o 86 % (27). V ostatních anglosaských zemích je využívání nesrovnatelně menší, ale s ohledem na jasný workflow, bezpečnost a účinnost lze demonstrovat vysoký potenciál do budoucna. Při uvážlivé indikaci se jedná o vysoce efektivní a bezpečnou metodu, která splňuje požadavky ALARA (as low as reasonably achievable) na radiační ochranu.

LITERATURA

1. <https://www.uzis.cz/res/ff/007805/nzis-rep-2017-k13-a-033-report-16-radiacni-klinicka-onkologie.pdf>.
2. Meyer-Clement M. Epicondylar pathia humeri radialis et ulnaris – eine Berufskrankheit? In: Orthopädisches Forschungsinstitut (ed) Münsteraner Sachverständigengespräche: Beurteilung und Begutachtung Schulter-Arm-Schmerz. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2005: 89–110.
3. Micke O, Ernst-Stecken A, Muecke R, et al. Calcaneodynia; plantar and dorsal heel spur/heel spur syndrome. In: Seegen-schmiedt MH, Makoski HB, Trott KR et al. (eds) Radiotherapy for non-malignant disorders. Springer, Berlin, 2008: pp 295–316.
4. Rose FC. Trigeminal neuralgia. Arch Neurol 1999; 56: 1163–1164.
5. Kautzner J, Šramko M. Stereotaktická radioterapie v léčbě komorových tachykardií – realita nebo fikce? Interv Akut Kardiol 2019; 18(4): 189–19.
6. Childs AM, Meaney JF, Ferrie CD, Holland PC. Neurovascular compression of the trigeminal and glossopharyngeal nerve: three case reports. Arch Dis Child 2000; 82: 311–355.
7. Maskoun W, Saad M, Abualsuod A, et al. Outcome of catheter ablation for ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol 2018; 267: 107–113.
8. Aldhoon B, Wichterle D, Peichl P, et al. Outcomes of ventricular tachycardia ablation in patients with structural heart disease: The impact of electrical storm. PLoS one 2017; 12: e0171830.
9. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. N Engl J Med 2016; 375: 111–121.
10. Heyd R, Seegenschmiedt MH. Epicondylar pathia humeri radialis: efficacy of radiation therapy. MMW Fortschr Med 2010; 152: 37–39.
11. Trott KR, Kamprad F. Estimation of cancer risks from radiotherapy of benign diseases. Strahlentherapie und Onkologie, 2006; 182(8): 431–436.
12. Heyd R, Tselis N, Ackermann H, et al. Radiation therapy for painful heel spurs: results of a prospective randomized study. Strahlenther Onkol 2007; 183: 3–9.
13. Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD, Habek M. Trigeminal neuralgia radiosurgery: the University of Pittsburgh experience. Stereotact Funct Neurosurg 1996; 66(1): 343–348.
14. Cvek J, Neuwirth R, Knybel L, et al. Cardiac radiosurgery for malignant ventricular tachycardia. Cureus 2014; 6(7).
15. Ott OJ, Jeremias C, Gaipl US, et al. Radiotherapy for calcaneodynia. Results of a single center prospective randomized dose optimization trial. Strahlenther Onkol 2013; 189: 329–334.
16. Von Pannewitz G. Degenerative Erkrankungen. In: Handbuch der Medizinischen Radiologie. Springer, Berlin, 1963: 96–98.
17. Broggi G, Ferrolli P, Franzini A, Servello D, Dones I. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: comment on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 59–64.
18. Broggi G, Franzini A. Radiofrequency trigeminal rhizotomy in treatment of symptomatic non-neoplastic facial pain. J Neurosurg 1982; 57(4): 483–486.
19. Brisman R, Khandji AG, Mooij RB. Trigeminal nerve-blood vessel relationship as revealed by high-resolution magnetic resonance imaging and its effect on pain relief after gamma knife radio-surgery for trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2002; 50(6): 1261–1266.
20. Loo Jr BW, Soltys SG, Wang L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the treatment of refractory cardiac ventricular arrhythmia. Circulation: Arrh & Electrophysiol 2015; 8: 748–750.
21. Robinson CG, Samson PP, Moore KM, et al. Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia. Circulation 2019; 139: 313–321.
22. Neuwirth R, Cvek J, Knybel L, et al. Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia. Europace 2019; 21: 1088–1195.
23. Ott OJ, Niewald M, Weitmann HD, Jacob I, Adamietz IA, Schaefer U. German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD). DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders. Strahlentherapie und Onkologie 2015; 191(1): 1–6.
24. Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review. J Neurosurg 2018; 1: 1–25.
25. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW. (Eds.). Radiotherapy for non-malignant disorders. Springer Berlin Heidelberg. 2008.
26. Ott OJ, Niewald M, Weitmann HD, Jacob I, Adamietz IA, Schaefer U. German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD). DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders. Strahlentherapie und Onkologie 2015; 191(1): 1–6.
27. Seegenschmiedt MH, Micke O, Muecke R. German Cooperative Group on Radiotherapy for Non-malignant Diseases (GCG-BD). Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines. The British journal of radiology 2015; 88(1051): 20150080.