

Guz olbrzymiokomórkowy jest rzadkim nowotworem kości, o miejscowej złośliwości i wysokiej skłonności do wznowy miejscowej. Zasadniczym postępowaniem jest leczenie chirurgiczne, a w przypadku zabiegu nieradykalnego – radioterapia. Celem niniejszej pracy jest prezentacja przypadku 38-letniej kobiety, u której rozpoznano guza olbrzymiokomórkowego w trzonie kręgu L3. Jest to rzadko występująca lokalizacja, której leczenie zarówno operacyjne, jak i za pomocą radioterapii jest obciążone – z powodu obecności narządów krytycznych (stożka rdzeniowego i ogona końskiego) w sąsiedztwie tkanek patologicznych – wyższym ryzykiem powikłań neurologicznych. Leczenie chorej objęto nieradykalny zabieg operacyjny oraz uzupełniającą radioterapię w dawce 54 Gy w 27 frakcjach. Autorzy niniejszej pracy uznali, że w tym przypadku szczególnie korzystne jest zastosowanie techniki intensywnej modulacji wiązki promieniowania (ang. *intensity modulated radiation therapy* – IMRT), aby wykorzystać duży gradient dawki w celu ochrony promieniowrażliwych narządów krytycznych. Mimo leczenia, po 3 mies. w badaniu tomografii komputerowej stwierdzono wznowę miejscową, którą ponownie operowano. Autorzy podejrzewają, iż na powstanie wznowy mogła wpłynąć niedostateczna stabilizacja napromienianej okolicy podczas radioterapii. W literaturze pojawiają się już doniesienia o zastosowaniu techniki IMRT u nielicznych chorych z guzami okołordzeniowymi, jednakże opisywani tam pacjenci byli ustabilizowani w ramach do radioterapii stereotaktycznej. Dlatego ta nowoczesna metoda radioterapii wymaga – poza dużym doświadczeniem lekarza – ciągłego doskonalenia sposobów jej zastosowania w nowych lokalizacjach narządowych.

Słowa kluczowe: guz olbrzymiokomórkowy, pooperacyjna radioterapia, IMRT.

Guz olbrzymiokomórkowy kręgu L3 – zastosowanie techniki IMRT – opis przypadku

*IMRT technique application in vertebra L3 giant cell tumour
– a case report*

Diana Łożyńska-Podhrebela¹, Ewa Ziółkowska¹, Wiesława Windorbska²

¹ Oddział Radioterapii, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

² Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Wstęp

Guz olbrzymiokomórkowy stanowi 4–8% pierwotnych guzów kości, z czego 7,5–15% przypadków ma charakter złośliwy. Jest nieco bardziej rozpowszechniony u kobiet i najczęściej pojawia się między 20.–40. rokiem życia. Jest to nowotwór kości o miejscowej złośliwości i wysokiej – rzędu 10–50% – skłonności do wznowy miejscowej po leczeniu chirurgicznym; 6–15% wznów miejscowych wykazuje przemianę złośliwą, natomiast w 1–4% przypadków daje przerzuty do płuc, mimo braku cech złośliwości w obrazie histologicznym [1].

Zasadniczym postępowaniem jest leczenie chirurgiczne. Guz olbrzymiokomórkowy należy do nielicznych promieniowrażliwych nowotworów spośród guzów kości, dlatego radioterapia jest stosowana:

- gdy leczenie chirurgiczne spowoduje poważne uszkodzenie funkcjonalne (np. w przypadku szkieletu osiowego),
- w przypadkach nieoperacyjnych ze względu na lokalizację,
- przy niedoszczętnych resekcjach [2, 3],
- w leczeniu wznów miejscowych po rozległych operacjach [4–7],
- w leczeniu paliatywnym [4, 8].

Rekomendowana dawka na obszar guza to 45–55 Gy podane w ciągu 5–6 tyg. [5], chociaż donoszono, że już dawka 35 Gy zapewnia u większości pacjentów kontrolę miejscową [9–11]; wyższe dawki nie korelują z poprawą kontroli miejscowej [10–14]. Wielkość guza poniżej 4 cm wpływa znamienne statystycznie na lepszą 5-letnią kontrolę miejscową. Zaobserwowano, że każdy centymetr powyżej tej granicy powodował spadek prawdopodobieństwa kontroli miejscowej o 8% po leczeniu chirurgicznym skojarzonym z radioterapią lub samodzielnej radioterapii [13].

Celem radioterapii jest podanie możliwie wysokiej dawki promieniowania na obszar guza, z jednoczesną maksymalną ochroną tkanek zdrowych. Jednak standardowe techniki radioterapii nie zapewniają optymalnego rozkładu dawki w obszarach tarczowych i narządach krytycznych.

Modulacja intensywności wiązki to nowoczesna metoda radioterapii, która pozwala na utrzymanie niskiego ryzyka powikłań ze strony narządów krytycznych przy eskalacji dawki w obszarze guza. Umiejętne stosowanie tej techniki umożliwia napromienianie zmian nowotworowych zlokalizowanych w miejscach, które dotychczas były dostępne dla radioterapii przy wyższym ryzyku powikłań popromiennych.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie indywidualizacji leczenia chorej z rozpoznaniem guza olbrzymiokomórkowego, z wykorzystaniem techniki IMRT do uzyskania optymalnego rozkładu dawki w obszarze tarczowym, przy maksymalnym zaoszczędzeniu narządów krytycznych.

Giant cell tumour is a rare locally malignant neoplasm of the bone, which is characterised by a high risk of recurrence. The main management is surgery and, in the case of a nonradical operation, radiotherapy. The aim of the paper is to present the case of a 38-year-old woman with a diagnosis of giant cell tumour localised in the 3rd vertebral body. For this rare localisation both surgery and radiotherapy are at high risk of neurological complications due to the close neighbourhood of critical organs (the spinal cone and cauda equina). The treatment of the patient consisted of a nonradical operation and postoperative radiotherapy with a total dose of 54 Gy given in 27 fractions. In this case the intensity modulated radiotherapy (IMRT) technique seemed to be specially beneficial (a high dose gradient), enabling radiosensitive critical organs to be protected. After 3 months, in spite of the treatment, a recurrence was detected by CT and the patient was reoperated on. The reason for the local regrowth of the tumour might be insufficient stabilization of the irradiated region. The literature reports only a few cases of IMRT usage for paraspinal tumour treatment. Immobilization body frames were used for these patients. Thus this modern radiotherapy technique requires not only a doctor's experience but also improvement of ways of its application in new organ localisations.

Key words: giant cell tumour, postoperative radiotherapy, IMRT.

Opis przypadku

U 38-letniej pacjentki ustalono na podstawie badania radiologicznego kręgosłupa L-S patologiczne złamanie trzonu kręgu L3 (*trzon kręgu L3 znacznie zdeformowany, przytłuszczony z przebudową struktury kostnej, z przewagą zmian osteolitycznych [...] wystaje w części przedniej i bocznych poza zarysy kolumny kręgosłupa*), zobrazowane także w badaniu TK (*obniżenie i rozdzięcie trzonu L3 – prawdopodobnie dawno przebyte złamanie kompresyjne; zewnętrzne zarysy trzonu uwypuklają się do przodu i na boki, zarys tylny zatarty, wolnych fragmentów kostnych w kanale kręgowym nie stwierdza się; wewnątrz trzonu widoczne nieregularne, zatokowate rozrzedzenia wypełnione masą o gęstości tkanek miękkich wpuklającą się do kanału; zajęte przez zmianę również nasady łuku tego trzonu; od strony bocznej prawej obszar przebudowy sklerotycznej struktury kostnej trzonu*). W chwili przyjęcia do Kliniki Neurochirurgii pacjentka zgłaszała osłabienie siły mięśniowej obu ud, znacznego stopnia niedowład prostowników stopy lewej (I stopień wg Lovette'a), osłabienie czucia powierzchniowego lewej kończyny dolnej i bóle okolicy krzyżowej promieniujące do obu kończyn dolnych. Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i badań dodatkowych postawiono rozpoznanie zespołu ogona końskiego z głębokim niedowładem prostowników stopy lewej. Przeprowadzono leczenie operacyjne – częściowe usunięcie guza trzonu kręgu L3 i odbarczenie kanału kręgowego na tym poziomie drogą laminektomii L3 ze stabilizacją transpedicularną L2-L4. Otrzymano rozpoznanie histopatologiczne *tumor gigantocellularis corporis vertebrae* pT2G2 (II stopień złośliwości histologicznej wg Jaffego i Lichtensteina). Po operacji dolegliwości bólowe o charakterze rwy kulszowej i udowej obustronnej ustąpiły, poprawiła się siła mięśniowa i czucie powierzchniowe kończyn dolnych. Pięć tygodni po operacji – ze względu na nieradykalność leczenia chirurgicznego – rozpoczęto radioterapię w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Zaplanowano podanie dawki całkowitej 54 Gy w 27 frakcjach w 2 etapach:

- 1) 44 Gy na obszar obejmujący trzony kręgów L2 i L4 oraz tkanki miękkie wokół łoża po trzonie kręgu L3 w promieniu do 3 cm w kierunku brzuszonym, po 2 cm do obu boków oraz 1 cm w kierunku grzbietowym (zaplanowana objętość tarczowa, ang. *planning target volume* – PTV1);
- 2) 10 Gy (tzw. *boost*) na ww. obszar pomniejszony symetrycznie o 6 cm w wymiarze głowowo-ogonowym, z wykluczeniem kanału kręgowego oraz obszaru – jako marginesu bezpieczeństwa – w promieniu 10 mm wokół niego (PTV2).

Podczas radioterapii pacjentka leżała na brzuchu, zaplanowaną dawkę podano z 9 pól wlotowych. Zastosowano terapię megawoltową fotonami generowanymi w przyspieszaczu Clinac 2300 (firmy Varian), przy napięciu przyspieszającym 6MV. Ze względu na obecność narządów krytycznych (stożka rdzeniowego i ogona końskiego) wewnątrz targetu zastosowano technikę IMRT. Założono, że obszar kanału kręgowego z marginesem 1 cm nie powinien otrzymać dawki wyższej niż 46 Gy, podczas gdy pozostała część PTV2 otrzymała wymaganą dawkę 54 Gy. Tolerancja leczenia była dobra. Występujące przed rozpoczęciem radioterapii bóle kończyn dolnych oraz uczucie mrowienia w okolicy piersiowego i lędźwiowego odcinka kręgosłupa nasiliły się podczas leczenia, wymagając zastosowania leczenia objawowego (niesteroïdowych leków przeciwzapalnych, steroidów i amitryptyliny) z dobrym efektem. Równoległe z radioterapią prowadzona była kinezyterapia. Wykonane po 3 mies. badanie tomografii komputerowej (ang. *computed tomography* – CT) kręgosłupa wykazało progresję procesu nowotworowego w trzonie kręgu L3. Z tego powodu 22 września 2003 r. wykonano ponownie operację usunięcia trzonu kręgu L3. Utrzymujący się niedowład wiotki kończyny dolnej lewej leczono rehabilitacyjnie. Po ok. 18 mies. nasiliły się ponownie bóle kończyny dolnej lewej. Stwierdzono niedowład wiotki obydwu kończyn dolnych. Kontrolne badanie CT kręgosłupa, wykonane 2 listopada 2005 r., nasunęło podejrzenie drugiej wznowy w trzonie kręgu L3. Ocenę obrazu utrudniały radiologowi artefakty od wszczepionych elementów stabilizujących kręgosłup.

Dyskusja

Stosowanie radioterapii pooperacyjnej w przypadkach, takich jak wyżej opisany, było jeszcze 20 lat temu dla niektórych autorów kontrowersyjne. W 1986 r. Dahlin i wsp. wykazywali w grupie 195 osób identyczne wskaźniki niepowodzeń miejscowych po leczeniu wyłącznie chirurgicznym, jak i u pacjentów napromienianych po operacji [9]. Nowsze doniesienia, np. Khana z 1999 r., potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność pooperacyjnej radioterapii w guzie olbrzymiokomórkowym i zalecają niższe dawki 35–45 Gy [12]. Autorzy publikacji z 2001 i 2003 r. dowodzą, iż dopiero dawka wyższa niż 40 Gy znacząco wpływa na poprawę pooperacyjnej kontroli miejscowej, natomiast dla pacjentów z dużą masą guza i przy wznowie miejscowej zalecają wyższe dawki – 56–60 Gy [13, 15, 16].

Opisany przypadek dotyczy rzadko występującej lokalizacji guza, bowiem tylko 3% guzów olbrzymiokomórkowych występuje w trzonach kręgow, a szczególnie rzadko powyżej kości krzyżowej [17].

W tak umiejscowionych guzach leczenie operacyjne z szeroką resekcją nie zawsze jest możliwe, a wystąpienie wznowy miejscowej grozi powikłaniami neurologicznymi [18–20]. Dlatego u naszej pacjentki, z niedoszczętnie usuniętą masą guza, zastosowano możliwie wysoką dawkę podczas radioterapii pooperacyjnej. Podano zaplanowaną dawkę terapeutyczną na masę guza resztkowego z marginesem, podczas gdy dzięki zastosowaniu techniki IMRT uzyskano wewnątrz tej objętości obniżenie dawki w obszarze narządu krytycznego (stożka rdzeniowego i ogona końskiego), zmniejszając do minimum ryzyko neurologicznych powikłań. Technika IMRT pozwoliła zmniejszyć ryzyko popromiennego uszkodzenia stożka rdzenia kręgowego i nerwów ogona końskiego.

Podana dawka promieniowania 54 Gy nie objęła, niestety, 10-milimetrowego marginesu wokół kanału kręgowego. Możliwe, że gdyby u pacjentki zastosowano lepsze unieruchomienie i zbliżono granicę PTV do kanału kręgowego, zapobiegłoby to wystąpieniu wznowy. Bilsky i wsp. [21] w swej pracy zawarli już wstępne doniesienia o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia z zastosowaniem techniki intensywnej modulacji wiązki promieniowania jonizującego w stereotaktycznej radioterapii guzów okołordzeniowych (w grupie 16 pacjentów z okresem obserwacji po leczeniu 2–23 mies.). Autorzy tej publikacji zastosowali ramy unieruchamiające pacjentów podczas radioterapii stereotaktycznej, natomiast margines zachowany między obszarem PTV a rdzeniem kręgowym nie był mniejszy niż 2 mm, co mogło wpłynąć na zmniejszenie ryzyka wznowy w porównaniu z zastosowanym przez autorów niniejszej pracy marginesem 10 mm. Pełne wykorzystanie walorów, jakie daje intensywna modulacja wiązki (IMRT), wymaga zatem zapewnienia maksymalnej stabilizacji napromienianej okolicy sąsiadującej z narządami krytycznymi. Inaczej nagły spadek dawki zaplanowany w celu ich ochrony może spowodować niekorzystne niedopromienienie obszaru PTV. Proces leczenia energią promieniową stale się rozwija, a technika IMRT stała się integralną metodą wielodyscyplinarnego leczenia chorych na nowotwory złośliwe. To nowoczesna metoda radioterapii, która pozwala na bardziej plastyczne kształtowa-

nie rozkładu dawki wokół guza nowotworowego, zapewniając równocześnie jeszcze lepszą ochronę tkanek zdrowych, w porównaniu z dotychczas stosowanymi technikami konformalnymi.

Jednak rutynowe zastosowanie techniki IMRT wymaga od radioterapeuty wypracowania takich metod radioterapii, które mogłyby definitywnie ograniczyć ryzyko późnych powikłań popromiennych i zwiększyć prawdopodobieństwo wyleczenia. Niehomogenność dawki w obszarze napromienianym może wpływać na zwiększenie ryzyka wystąpienia wznowy, co miało miejsce w przypadku opisywanej chorej. Autorzy przypuszczają, że wszyscy użytkownicy IMRT napotykają na podobne problemy, dlatego też istnieje potrzeba ciągłego doskonalenia stosowanych algorytmów.

Wnioski

Uzyskane wyniki oraz przeprowadzona dyskusja pozwalają na sformułowanie wniosku, iż technika IMRT znajduje się w fazie rozwoju, a doświadczenie radioterapeutów w stosowaniu tej metody napromieniania jest nadal ograniczone.

Mimo zdobycia pewnego doświadczenia, każde nowe jej zastosowanie – w innej lokalizacji narządowej – stanowi wyzwanie, wymagające adaptacji starych lub wprowadzenia nowych reguł spełniających standardy bezpiecznego i skutecznego wykorzystywania promieniowania jonizującego.

Piśmiennictwo

1. Szendrői M, Antal I, Kiss J. Giant-cell tumor of the bone. *Orv Hetil* 2003; 144: 1171-7.
2. Wajanavisit W, Laohachareonsombath W, Lektrakul S, Sirikulchayanonta V. Treatment of giant-cell tumor of the spine: report of four cases. *J Med Assoc Thai* 1995; 78: 565-72.
3. Boriani S, Biagini R, Laus M, de Iure F, Campanacci L. Giant cell tumor of the vertebral column. *Chir Organi Mov* 1996; 81: 233-45.
4. Brady LW, Montemaggi P, Horowitz SM. Bone. In: Principles and Practice of Radiation Oncology. Perez CA, Brady LW (eds). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 2026-36.
5. Ruka W. Pierwotne nowotwory złośliwe u dorosłych. *Onkologia kliniczna*. Krzakowski M, Borgis, Warszawa 2001; 428.
6. Sanjay BK, Sim FH, Unni KK, McLeod RA, Klassen RA. Giant-cell tumours of the spine. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75: 148-54.
7. Calçada CP, Silva I, Cunha H, Fernandes T. Giant-cell tumor of bone. *Acta Med Port* 1998; 11: 563-8.
8. Koswig S, Budach V. The role of radiotherapy in the treatment of bone neoplasms. *Chirurg* 2002; 73: 1174-80.
9. Dahlin DC, Cupps RE, Johnson EW Jr. Giant-cell tumor: a study of 195 cases. *Radiology* 1986; 161: 537-40.
10. Malone S, O'Sullivan B, Catton C, Bell R, Fornasier V, Davis A. Long-term follow-up of efficacy and safety of megavoltage radiotherapy in high-risk giant cell tumors of bone. *Int J Radiat Biol Phys* 1995; 33: 689-94.
11. Bennett CJ Jr, Marcus RB Jr, Million RR, Enneking WF. Radiation therapy for giant cell tumor of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 299-304.
12. Khan DC, Malhotra S, Stevens RE, Steinfeld AD. Radiotherapy for the treatment of giant cell tumor of the spine: a report of six cases and review of the literature. *Cancer Invest* 1999; 17: 110-3.
13. Mischczyk L, Wydmański J, Spindel J. Efficacy of radiotherapy for giant cell tumor of bone: given either postoperatively or as sole treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1239-42.
14. Nair MK, Jyothirmayi R. Radiation therapy in the treatment of giant cell tumor of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1065-9.
15. Feigenberg SJ, Marcus Jr RB, Zlotecki RA, Scarborough MT, Berrey BH, Enneking WF. Radiation therapy for giant cell tumors of bone. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 411: 207-16.

16. Caudell JJ, Ballo MT, Zagars GK, et al. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 158-65.
17. Laffargue P, Cotten A, Cortet B, Lecomte-Houcke M, Decoux J. Giant cell tumors of the spine. Report of a case, literature review. *Acta Orthop Belg* 1997; 63: 28-34.
18. Ciniglio G, Papitto S, Di Croce C. A case of vertebral giant cell tumor: clinical observation and treatment. *Arch Putti Chir Organi Mov* 1989; 37: 219-26.
19. Li YH, Kour AK, Pho RW. Giant cell tumor of lumbar vertebra. A case report with 13-year followup. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 353: 218-22.
20. García-Bravo A, Sánchez-Enríquez J, Méndez-Suárez JL, Melián-Suárez A, Miranda-Calderín G. Secondary tetraplegia due to giant-cell tumors of the cervical spine. *Neurochirurgie* 2002; 48: 527-32.
21. Bilsky MH, Yamada Y, Yenice KM, Lovelock M, Hunt M, Gutin PH, Leibel SA. Intensity-modulated stereotactic radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report. *Neurosurgery*. 2004; 54: 823-31.

Adres do korespondencji

dr med. **Ewa Ziółkowska**
I Oddział Radioterapii
Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka
ul. I. Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz
tel. +48 52 374 33 74
e-mail: ziolkowskae@co.bydgoszcz.pl