

MALIGNI KOSTNI TUMORJI

TEHNOLOGIJA IN METODE NUKLEARNO-MEDICINSKIH PREISKAV SKELETA

Z izvedbo scintigrafije kosti je potrebna "GAMA" kamera z velikim vidnim poljem (ponavadi pravokotnim, širokim 60 cm) ali običajno "GAMA" kamere s širokim vidnim poljem in paralelnim kolimatorjem za nizke energije in po možnosti z visoko ločljivostjo. V zadnjem času se vse bolj uveljavljajo dvoglave "GAMA" kamere, s katerimi lahko snemamo skelet, istočasno ventralno in dorzalno. V povezavi z "GAMA" kamero potrebujemo še računalnik za zajemanje, shranjevanje in vrednotenje scintigrafskih preiskav. Končne podatke lahko dokumentiramo kot analogne scintigrame na RTG filmu, polaroid filmu in pa slike narejene s pomočjo laserskega printerja.

TEHNIKE OZ. METODE PRI SUMIH NA MALIGNI KOSTNI TUMOR

Pri sumu, da gre za lokalizirna okvaro kosti oz. kostni tumor (klinično ali RTG) naredimo 3. fazni scintigram skeleta.

Pri malignih tumorjih namreč opazimo povečano perfuzijo in v kasnejši fazi izrazito kopičenje radioindikatorja. Seveda pa 3. fazna scintigrafija pokaže prekrvavitev in metabolno aktivnost, ne pa čiste morfološke slike.

3. fazna scintigrafija se sestoji:

1. faza - prekrvavitev
2. faza - krvni prostor
3. faza - kasni statični scintigram

1. faza - prekrvavitev:

Prizadeti predel telesa namestimo pod "GAMA" kamero, po možnosti še simetrični del telesa za primerjavo. Nato sledi vbrizg radioindikatorja v bolusu in istočasno začnemo snemati perfuzijsko fazo, kot sekvenčno scintigrafijo (1-4 sek. posnetki).

2. faza - krvni prostor:

Po končani perfuziji začnemo snemati krvni prostor istega dela telesa, čimprej oz. do 10. minute po vbrizgu radioindikatorja. To napravimo kot statični scintigram.

3. faza - statična scintigrafija:

2-3 ure po aplikaciji začnemo statično scintigrafijo obolelega dela telesa. Posnamemo ga kot statično scintigrafijo. Pi sumu na kostne metastaze pa napravimo pregledni scintigram celega skeleta in sicer: skelet trupa iz dveh smeri, lobanje iz štirih smeri in promaksimalni deli okončin iz ene smeri.

PRIMARNI MALIGNI KOSTNI TUMORJI

Pomembnejše indikacije pri malignih kostnih tumorjih:

- razširjenost malignega procesa in iskanje metastaz
- kontrola med in po citostatični terapiji
- diagnoza tipa tumorja ni možna, so pa nekatere spremembe pri določenih tumorjih bolj značilne

Najpogostejši maligni kostni tumorji:

OSTEOSARKOM

Scintigrafska slika tega tumorja je intenzivno kopičenje v vseh treh fazah. Pri kasnih posnetkih je možno videti centralno nekrozo kosti, ki je vidna kot izpad radioaktivnosti v sredini. Tukaj vedno naredimo scintigrafijo celotnega skeleta zaradi hitrega metastaziranja tega tumorja.

Indikacije za scintigrafijo:

- kontrola pred in po citostatični terapiji
- iskanje metastaz

EWING-SARKOM

Scintigrafska slika tega tumorja ni karakteristična, povečana je perfuzija z izrazitim kopičenjem v kasnejši fazi.

Indikacije so:

- zgodnje odkrivanje metastaz
- kontrola med in po terapiji

HONDROSARKOM

Pri tem tumorju je opaziti zelo povečano perfuzijo, prav tako zmerno povečano kopičenje v kasnejših fazah. Diferenciacija med maligno in benigno lezijo v posameznih primerih ni mogoča.

KOSTNE METASTAZE

Posebno pomembno vlogo ima scintigrafija skeleta pri odkrivanju in spremljanju kostnih metastaz. Večji del primarnih tumorjev namreč povzroča metastaze, ki so na scintigramih vidne kot žarišče oz. povečano kopičenje radioindikatorja.

Kostni zasevki oz. metastaze so lahko:

- blastični
- litični
- mešani
- sklerotični
- sanirani

Na RTG vidimo zasevke, če je neto sprememba količina kalcija dovolj velika. Na scintigramu se pokaže vsak odgovor kosti na škodljivo delovanje, razen pri čisti osteolizi. Nekje 5 % RTG vidnih metastaz je nevidnih, če pa je litična sprememba dovolj velika, jo vidimo na scintigramu kot defekt v kosti.

Scintigrafija skeleta odkriva metastaze v fazi, ko so še RTG nevidne (kjer je neto sprememba kosti majhna) 10-40 % scintigrafsko vidnih metastaz je RTG nevidnih. Vendar je scintigram detekcijska metoda, ne pa diagnostična. Skupaj z RTG slikami (primerjava slik obeh preiskav) pa močno poviša diagnostično vrednost, odkrije skoraj vse metastaze in jih opredeli.

Med uspešnim zdravljenjem se slika na scintigramu pomika navzdol in sicer metastaze se bolj intenzivno prikažejo zaradi povečane osteoplastične dejavnosti. Po uspešni kemoterapiji pa lahko povsem izginejo. Časovni razmik med kemoterapijo in scintigrafijo naj bi bil 3 mesece.

POGOSTOST METASTAZIRANJA V KOSTI

Karcinom dojke:

V stadijih I. in II. pred operacijo ni pričakovati metastaz (1-2 %). V kasnejših stadijih so zasevki vidni v 30 in več odstotkih.

Malignom prostate:

Ob postavitvi diagnoze najdemo zasevke pri 25 %, ob smrti pa 80 % bolnikov. Tukaj so metastaze vedno osteoblastične. Ob uspešnem zdravljenju večkrat izginejo.

Pljučni rak:

Pri 4 % bolnikov so vidni zasevki ob postavitvi diagnoze, pri 50 % ob smrti. Smiselno je opraviti scintigram pred operacijo.

Pri scintigramih moramo še paziti na homogeno metastaziranje v kosti (super kostni sken), kjer lahko spregledamo metastaze, ki so enakomerno difuzno razsejane po kosteh. Pri takem scintigramu ne opazimo ledvic, deli skeleta pa močno difuzno kopičijo radioindikator.

Vsekakor je potrebno vsa scintigrafska kopičenja še dodatno diagnosticirati z RTG slikanjem predela, ki kopiči radioindikator.

Ivan Slodnjak,

Klinika za Nuklearno medicino, KC

Varaždin maj 1993

MALIGNI KOSTNI TUMORJI

Osteogeni sarkom

Učinkovitost kemoterapije je pri zdravljenju osteogenega sarkoma v zadnjih desetih letih dramatično vplivalo na prognozo. Pred letom 1970 so bile možnosti za ozdravljenje po kirurški amputaciji manjše od 20%, danes pa je % ozdravljenih z učinkovito kemoterapijo 60% ali več. Učinkovita kemoterapija vključuje visoke doze Metotreksata in Adriamycina, različne kemoterapevtske agense, vključno Cisplatin in pa kombinacijo vseh le teh. Prognoza je v veliki meri odvisna od razsežnosti bolezni. Pri tistih sarkomih, ki so še lokalizirni, je prognoza bistveno boljša kot pri tistih z metastazami. Metastaze so najpogostejše v pljučih. Vendar pa pri pljučnih metastazah še obstaja možnost ozdravljenja z uspešno kombinacijo kemoterapevtskega, obsevalnega in morda tudi kirurškega zdravljenja. Pri tistih bolnikih, ki imajo metastaze tudi v kosteh, pa praktično ni nobene možnosti ozdravljenja.

Preiskave:

Rtg slika prizadete kosti in pluč, alkalna fosfataza, scintigrafija kosti-poleg rednih biokemičnih in krvnih preiskav.

Zdravljenje

Znano je, da z visokimi obsevalnimi dozami lahko dosežemo dolgotrajno lokalno zdravljenje osteogenega sarkoma.

V večini primerov pa pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z obsevanjem, vseeno pride do recidiva. Zaradi tega je najbolj zanesljiva metoda zdravljenja še vedno le kirurški poseg, to je odstranitev prizadete kosti tumorja.

Zadnja leta si terapevti močno prizadevajo, da bi s konzervativnimi kirurškimi posegi ohranili prizadeto ekstremiteto. Zdravljenje pričnemo s kemoterapijo in če je učinek dober, odstranimo zatem oboleli del kosti in vstavimo protezo.

Največkrat se pri predoperativnem zdravljenju daje visoke doze metotreksata. Rosen poroča, da je v 50% primerov več kot 90% tumorja uničenih v času kirurškega posega. Zadnje čase se izvaja predoperativna terapija tudi intraarterialno. Ker pa je to le sistemska bolezen, je morda najugodnejše (in to trenutno preiskujemo v Onkološkem inštitutu), da kombiniramo obe vrsti terapije: sistemska in lokalna. Za intraarterialno aplikacijo veliko uporabljamo Cisplatin, ki je pri osteogenem sarkomu zelo učinkovito zdravilo.

Rezultati kemoterapije so dramatično spremenili dolžino preživetja in seveda tudi način zdravljenja. Približno 50% bolnikov se pozdravi (5 let brez recidiva). V nekaterih

ustanovah je obsevanje, skupaj s kemoterapijo še vedno predoperativna metoda, vendar so te ustanove že redke. Najpogosteje ostajamo le pri kemoterapiji. Obstaja tako imenovani " T 10 protokol", ki ga je priporočal Rosen. Do danes ni še nihče publiciral boljših rezultatov kot so bili doseženi po tem protokolu. Bolnika je treba med zdravljenjem kontrolirati in sicer s kostno scintigrafijo, alkalno fosfatazo in rentgenom. Če je odgovor na kemoterapijo dober, lahko odstranimo kost in ni potreben radikalen poseg. Pomembno je, da preparat potem skrbno pregledamo, tako da lahko ocenimo učinek kemoterapije. Po Rosenu se odgovor klasificira po naslednjih kriterijih:

- skupina IV:** v kirurškem preparatu ni več najti tumorskih celic
- skupina III:** v preparatu so posamezne redke viabilne tumorske celice
- skupina II:** jasno izražena žarišča viabilnega tumorja,
- skupina I:** nobenega odgovora na kemoterapijo

Ta klasifikacija se je pokazala kot zelo uspešna, ko smo jo primerjali s preživetjem. Če je odgovor na kemoterapijo tak kot je opisan v skupinah III in IV so recidivi izjema. In narobe kadar gre za I. ali II. skupino so pogosti pri tistih bolnikih pri katerih odgovor na kemoterapijo (T10) ni bil zadovoljiv. To pomeni, da so imeli še vedno viabilen tumor. Pri zadnjih je seveda pooperativna kemoterapija drugačna-težišče je na Cisplatinu. Pri predoperativni kemoterapiji pa na visokih dozah Metotreksata.

Obsevanje primarnega tumorja

Doza: 6000 cGy v 6 tednih ali pa biološki ekvivalent. Priporočljivo je, da se obseva v split coursu s 3000 cGy v treh tednih, nato tri tedne pavza in nato zopet 3000cGy v treh tednih. Vsi bolniki pa prejemajo kemoterapevtike.

Za metastaze v kosteh navadno priporočajo kratek obsevalni čas z relativno visokimi frakcijami; ekvivalent za 4000 cGy navadno zadostuje za paliacijo. To je odvisno od tega, če je bolnik prejemal kemoterapevtike ali ne. V odvisnosti od volumna je višina frakcije lahko različna.

300cGy, 10 krat je zadostna doza za paliacijo in bolniku dostikrat zmanjša bolečine. Če pa je prognoza zelo slaba in ne pričakujemo dolgega preživetja, lahko damo tudi trikrat po 500 cGy.

Bolniki, ki prihajajo z metastazami v pljučih so bili morda že operirani ali pa je pri njih predvidena unilateralna ali pa celo bilateralna torakotomija; to je odvisno od razširjenosti metastaz. Po torakotomiji prejemajo bolniki kemoterapevtike, včasih pa jih tudi obsevamo. V tem primeru pokrijemo seveda obe pljučni polji in damo 1400 cGy v treh

tednih. Na rezidualne tumorje lahko dodajamo višje doze, vendar naj ne bo vključenega več kot 25% volumna. Ta majhna polja ("BOOST") lahko dodatno obsevamo z dozo 2000 ali 3500 cGy v 4 do 5 tednih.

Hondrosarkom in fibrosarkom

Low-grade tumorje (visoko diferencirane) navadno dobro pozdravimo z adekvatnim kirurškim posegom. Slabšo prognozo imajo bolniki z manj diferenciranimi tumorji (high grade). Obsevamo predvsem zaradi paliacije in lokalne kontrole tumorjev, ki niso operabilni. Lokalne recidive lahko zdravimo kirurško ali pa v kombinaciji z obsevanjem. To je odvisno od prejšnjega zdravljenja. Uporabljamo relativno visoke frakcije zato, da tako kot pri osteogenem sarkomu skrajšamo čas obsevanja.

Radioterapija

V primerih, ko operacija ni možna, prihaja v poštev radikalna radioterapija-predvsem pri lokaliziranih spremembah. Pri obolenju na ekstremitetah največkrat uporabljamo dve nasprotujoči si polji spredaj, zadaj ali medialno, lateralno. Vedno je treba paziti, da je zajetega dovolj zdravega tkiva vendar, če se le da izključimo vsaj majhne pasove zdravega tkiva, da se ohrani možnost limfogene cirkulacije. Posebno velja to za tibijo in femur; če tumor raste predvsem anteriolateralno poskušamo ohraniti na primer medialni del kože in na njej majhen pas, ki ga ne obsevamo. Vključiti pa je seveda treba celo kost od epifize do epifize. Če se da izključimo tudi epifizialni center, ki je distalno od obolelega mesta. Tu samo ščitimo, seveda nikdar na račun premajhnih tumorskih marginalov. Pomembno je tudi, da natanko ocenimo obsežnost tumorja pred kemoterapijo in da obsevamo ves tisti predel kjer je bil tumor od vsega začetka.

Nikakor se ne smemo zanesti na to, da je dovolj, če obsevamo le tisti tumor, ki ostane pri kemoterapiji. Pokazalo se je, da so mikroskopski ostanki tumorja lahko prisotni v vsem predelu. Do recidivov je prišlo, če je bilo obsevano polje premajhno. Pri obsevanju uporabljamo tehniko zmanjševanja polj. Pomembno je, da prvo veliko polje res vse pokrije.

Doza

Pričnemo torej z velikim poljem, ki pokriva vso prizadeto regijo z dobrimi marginali in damo okrog 3000 do 35000 cGy v 3 tednih in pol. Nato damo dodatnih 1000 cGy na vsako kost in še dodatnih 1000 na center tumorja. Tako prejme bolnik okoli 5000 cGy v 5 tednih. Še enkrat preverimo, če smo tumor pred začetkom kemoterapije res natančno ocenili in če je prvih 3000 do 3500 cGy res apliciranih na tumor z marginali kot smo ga diagnosticirali pred kemoterapijo.

Pri bolnikih pri katerih po kemoterapiji ob biopsiji nismo našli tumorja in pri tistih, ki so bili operirani damo samo 3000 cGY v 3 tednih. Ravno tako pa tudi na ves predel kakršen je bil preden smo aplicirali kemoterapevtike. Prav tako obsevamo s 3000 cGy tiste bolnike, ki jim je bil tumor popolnoma odstranjen in so bili resekcijski robovi prosti. Pri bolnikih, ki jim tumorja nismo odstranili in robovi niso prosti uporabljamo metodo obsevanja z zmanjševanjem polj do 5000 cGy kot je opisano zgoraj.

Primarne tumorje pri bolnikih, ki imajo metastaze samo v pljučih obsevamo prav tako kot bolnike z lokalizirano boleznijo, saj pri njih še obstaja možnost 25%, da se bodo popolnoma pozdravili. Obsevamo pa tudi pljuča in obe pljučni polji ter po potrebi še tista področja kjer so na rentgenskem posnetku vidne metastaze.

Na vsa pljuča damo 1400 cGy (140X10) in dodatnih 2000 na tiste predele kjer je še rezidualni tumor.

Diseminirane metastaze

Tu je pomembno predvsem zdravljenje s kemoterapevtiki, če pa to za uničenje metastaz ne zadošča, jih je treba dodatno še obsevati. Odločimo se za kratke paliativne sheme. Tudi enkratna doza 500 cGy lahko odstrani bolečino v kosti za daljši čas.

Aleš Kukovič, Mojca Pavlin,

Onkološki inštitut

Varaždin maj 1993