

Rozwój technologii i komputeryzacja sprzętu stosowanego w radioterapii umożliwiła wprowadzenie do kliniki radioterapii konformalnej 3-D. Radioterapia konformalna umożliwia zwiększenie zysku terapeutycznego poprzez ograniczenie dawki w zdrowych tkankach przy jednoczesnym zwiększeniu dawki w obrębie guza nowotworowego. Wyniki badań klinicznych dowodzą, że możliwa jest eskalacja dawki o 10-20 proc. bez zwiększenia ryzyka powikłań popromiennych. Umożliwiło to istotną poprawę wyników leczenia raka prostaty. Obiecujące są również wstępne wyniki leczenia raka płuca. Wprowadzenie radioterapii 3-D wymaga zastosowania najnowocześniejszego sprzętu, co wiąże się ze zwiększeniem standardów i wymagań wobec zespołu zajmującego się radioterapią i w znaczny sposób podnosi koszty leczenia.

Słowa kluczowe: radioterapia konformalna 3-D

Developments in technology and digital techniques in radiotherapy made 3-D conformal radiotherapy possible in the clinic. 3-D conformal radiotherapy enable to increase the therapeutic ratio by limiting the dose to the normal tissues while escalating the dose to the tumor volume (target). Clinical results proved that 10% to 20% dose escalation to the target does not increase the risk of complications. Conformal radiotherapy significantly improves the treatment results of the prostate cancer. Some promising results from preliminary trials in the lung cancer are also discussed. Introduction of 3-D radiotherapy is expensive and rises the standards and skills of the radiotherapeutic team.

Key words: 3-D conformal radiotherapy

Radioterapia konformalna 3-D – stan obecny i perspektywy

3-D conformal radiotherapy today and in the future

Piotr Milecki¹, Grażyna Stryczyńska¹, Sergiusz Nawrocki¹, Dariusz Łzycki²

WSTĘP

Ponad 100 lat temu, dnia 8 listopada 1895 r., Wilhelm Konrad Roentgen odkrył tajemnicze promieniowanie, które nazwano promieniami X. Od tego epokowego wydarzenia wzięły swój początek nowe dziedziny medycyny – radiologia i radioterapia. Jednym z przełomowych wydarzeń w rozwoju radioterapii było wprowadzenie w latach 50. terapeutycznych aparatów megawoltowych (przyspieszacz liniowy, bomba kobaltowa) zamiast tradycyjnych lamp rentgenowskich. W chwili obecnej podobne znaczenie może mieć nowa technika napromieniania konformalnego 3-D.

RADIOBIOLOGICZNE I KLINICZNE PRZESŁANKI LECZENIA 3D-RT

Napromienianie konformalne 3-D (ang. 3-dimensional) jest najczęściej określane jako leczenie, w którym izodoza 95 proc. dawki obejmuje ściśle guz (ang. target). Celem radioterapii konformalnej jest podanie wysokiej dawki promieniowania na obszar guza, przy minimalizacji napromieniania tkanek zdrowych. Podkreślić należy, że zarówno planowanie, jak i obliczanie rozkładu dawki zachodzi w trzech wymiarach. Zastosowanie radioterapii konformalnej zakłada wzrost indeksu terapeutycznego będący wynikiem większego prawdopodobieństwa zniszczenia guza przy jednoczesnym zachowaniu, a nawet zmniejszeniu ryzyka powikłań popromiennych. Radioterapia konformalna opiera się więc na modelach radiobiologicznych i wynikach badań klinicznych, które wykazały, że większej dawce podanej na guz odpowiada większe prawdopodobieństwo jego zniszczenia, określane jako TCP (ang. Tumor Control Probability). Z drugiej strony, zmniejszenie dawki i objętości napromienianych tkanek zdrowych dodatkowo skutkuje zmniejszeniem późnych powikłań popromiennych – NTCP (ang. Normal Tissue Complication Probability). Ponad wszelką wątpliwość, zniszczenie guza jest koniecznym warunkiem wyleczenia, jednak nadal nie wiadomo, na ile miejscowe opanowanie procesu chorobowego wpływa na zmniejszenie ryzyka przerzutów odległych [1].

Idea leczenia konformalnego 3-D nie jest nowa, jednak dopiero ostatnie lata bardzo dynamicznego rozwoju technologicznego, a zwłaszcza komputerowych technik obli-

zeniowych, umożliwiają praktyczne wprowadzenie jej do kliniki. Istotnym warunkiem skutecznego leczenia napromienianiem jest uzyskiwanie wysokiej jednorodności rozkładu dawki w obszarze napromienianym, czyli minimalizacja napromieniania niewielkiej objętości bardzo wysoką dawką, tzw. gorące punkty (ang. hot spot), jak również objętości niedopromienionej, tzw. zimne punkty (ang. cold spot). Przypadkowo występujące gorące punkty nie zwiększają w istotny sposób prawdopodobieństwa zniszczenia guza, ponieważ wyższa dawka dotyczy jedynie ograniczonej części (objętości) guza. Z kolei zimne punkty – „niedodawkowanie”, skutkują pozostawieniem komórek klonogennych guza, prowadząc nieuchronnie do wznowy lub rozsiewu nowotworu.

TECHNIKA 3-D VS 2-D

Rozkład izodoz obliczony w planowaniu 3-D dostarcza znacznie więcej informacji niż w technice 2-D. W technice 3-D w obliczaniu dawki bierze się pod uwagę kształt pola i powierzchnie konturu w obrębie całej napromienianej objętości oraz wzajemne położenie względem siebie guza i narządów krytycznych. Wiele gorących punktów nie zostaje wykrytych w technice 2-D z uwagi na fakt, że znajdują się one poza pojedynczym przekrojem obliczonego planu leczenia [2]. W większości regionów anatomicznych ciała tradycyjne planowanie 2-D, uwzględniające jedynie plan leczenia w przekroju przez płaszczyznę osi centralnych pól, jest wystarczające, ponieważ z doświadczenia wiemy, że istnieje niewielka różnica pomiędzy zaplanowanym konturem a przekrojami położonymi poniżej lub powyżej. W sytuacji, gdy mamy do czynienia ze znaczną różnicą w przekrojach w obrębie planowanej objętości (klatka piersiowa, rejon głowy i szyi, jama brzuszna) rozkład dawki może ulec znacznemu zróżnicowaniu w napromienianej objętości, zwłaszcza przy zastosowaniu niskoenergetycznego promieniowania. Kolejnym istotnym ograniczeniem techniki 2-D jest fakt, że planowanie jest ograniczone do jednej płaszczyzny (ang. coplanar). W technice 3-D osie napromienianych pól mogą przebiegać pod różnymi kątami i w różnych płaszczyznach (ang. non-coplanar).

Podstawowym warunkiem dobrze przeprowadzonego planowania leczenia jest precyzyj-

1 Zakład Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii

2 Zakład Immunologii Nowotworów Akademii Medycznej w Poznaniu Wielkopolskie Centrum Onkologii

ne zlokalizowanie guza nowotworowego (*target*) oraz znajdujących się w jego pobliżu narządów krytycznych. W tym celu wykorzystuje się tomografię komputerową (KT) i/lub rezonans magnetyczny. Przekroje KT w obrębie guza nowotworowego wykonuje się co kilka milimetrów, a poza guzem co 0,5 cm. Oznacza to konieczność wykonania około 30-40 przekrojów dla jednego planowania. Zebrane informacje są przesyłane do pracowni fizycznej, gdzie lekarz radioterapeuta wraz z fizykiem medycznym, wyznaczają na każdym przekroju obszar guza oraz położenie narządów krytycznych. Następnie planowane jest rozmieszczenie wiązek terapeutycznych (kierunek, ilość), dopasowanie pól oraz osłon. Istotnym punktem optymalizacji leczenia na tym etapie jest właściwy algorytm 3-D (wzór matematyczny) wykorzystywany do obliczania rozkładu dawki w napromienianym obszarze. Użytecznym narzędziem ułatwiającym planowanie leczenia jest opcja BEV (ang. *Beam's Eye View*) umożliwiająca śledzenie biegu wiązki terapeutycznej w obszarze napromienianym z punktu widzenia jej promienia centralnego. Ważną zaletą planowania 3-D jest możliwość cyfrowej rekonstrukcji obrazu radiologicznego uwzględniającego napromieniane pola – DRR (ang. *Digitally Reconstructed Radiograph*). Współczesne systemy planowania 3-D posiadają możliwość optymalizacji planów leczenia metodami matematyczno-fizycznymi, a także z wykorzystaniem modeli biologicznych. W pierwszym przypadku poprzez porównanie przestrzennego rozkładu dawki – DVH (ang. *Dose Volume Histogram*) dla poszczególnych planów. W drugim, w wyniku obliczenia radiobiologicznych wartości prawdopodobieństwa zniszczenia guza nowotworowego – TCP, jak również prawdopodobieństwa uszkodzenia narządu krytycznego – NTCP. Należy jednak zaznaczyć, że powyższe metody optymalizacji mogą mieć jedynie charakter pomocniczy i nie powinny służyć do rzeczywistego określania prawdopodobieństwa zniszczenia guza lub uszkodzenia tkanek zdrowych. Duże możliwości obliczeniowe systemów planowania dają możliwość optymalnego wyboru najlepszego planu leczenia na drodze oceny parametrów geometrycznych (BEV i DRR), fizycznych (DVH) czy wreszcie biologicznych (TCP, NTCP).

Znaczny postęp technologiczny w aparaturze radioterapeutycznej daje możliwości praktycznego stosowania wcześniej omawianych procedur 3-D. Istotny postęp w tym zakresie stanowiło wprowadzenie pierwszy raz w Japonii w 1960 r. kolimatorów wielolistkowych MLC (ang. *Multileaf Collimator*). Obecnie zastosowanie MLC w napromienianiu może być sklasyfikowa-

ne w dwóch kategoriach, jako:

- ▶ osłony w napromienianiu – 3-D (substytut bloku),
- ▶ sposób „wytwarzania” intensywnie modulowanej wiązki w dynamicznej terapii konformalnej.

Pewnym ograniczeniem technicznym przy stosowaniu MLC jest trudność w bardzo dokładnym „dopasowaniu” się do kształtu napromienianego pola, wynikająca z szerokości listków (najczęściej ok. 1 cm) będących składowymi MLC. Jednak w praktycznym stosowaniu, w większości napromienianych pól nie ma to większego znaczenia. W napromienianiu bardziej precyzyjnym, np. w przypadku guzów mózgu, zastosowanie mMLC (ang. *micro-MLC*) powoduje przełamanie wyżej wspomnianych ograniczeń.

W zaawansowanych aparatach terapeutycznych całość złożonego procesu napromieniania jest pod kontrolą systemu komputerowego. W trakcie takiego leczenia, które jest sterowane zgodnie z zaplanowaną wcześniej kolejnością, kolimator wielolistkowy, głowica aparatu, a nawet stół terapeutyczny mogą być w ciągłym ruchu względem siebie. Umożliwia to odpowiednio szybki i dokładny dobór czasów napromieniania dla poszczególnych pól wlotowych, ich kierunek oraz wielkość i rozkład zadanej energii promieniowania. W chwili obecnej wyróżniamy klasyczne 3-D, potocznie określane jako tzw. 2,5 D, gdzie planowanie leczenia odbywa się na drodze prób i błędów. Planowanie takie nie pozwala na ściśle dopasowanie 95 proc. izodozy do guza o skomplikowanym kształcie i dlatego nie jest w pełni konformalne. Bardziej zaawansowaną technologicznie jest radioterapia wiązką intensywnie modulowaną IMRT (ang. *Intensity Modulated Radiation Therapy*), gdzie wykorzystuje się tzw. odwrócone planowanie. Skomplikowany algorytm obliczeniowy 3-D w połączeniu z możliwością uzyskania dowolnego kształtu przekroju wiązki dzięki MLC razem z modulowaniem jej intensywności, umożliwia systemowi planowania znalezienie rozwiązania po zadaniu jedynie warunków końcowych jakie chcemy uzyskać. Kolejnym technologicznym wyzwaniem jest uwzględnienie ruchomości narządów wewnętrznych – próbuje się dokonać synchronizacji ich ruchów z ruchomością wiązki terapeutycznej w czasie, co bywa określane jako radioterapia 4-D. Rozwiązanie tego problemu ma szczególne znaczenie w radioterapii raka płuca.

Nieodłącznym elementem leczenia 3-D jest właściwa kontrola realizacji napromieniania leczonego obszaru. Obejmuje ona zawsze dwa aspekty: poprawność geometryczną i fizycz-

ną (dozymetria). Pierwsza sprowadza się do bezpośredniego porównania napromienianych struktur ze zdjęciem wyjściowym (symulator lub DDR) i jest dokonywana za pomocą elektronicznego systemu obrazowania pól – EPID (ang. *Electronic Portal Imaging Device*). Jest to niezwykle użyteczne narzędzie pozwalające kontrolować rzeczywisty proces napromieniania chorego z uwzględnieniem narządów krytycznych oraz guza nowotworowego. EPID dzięki możliwości archiwizacji w systemie komputerowym umożliwia dokonanie analizy porównawczej prowadzonego leczenia.

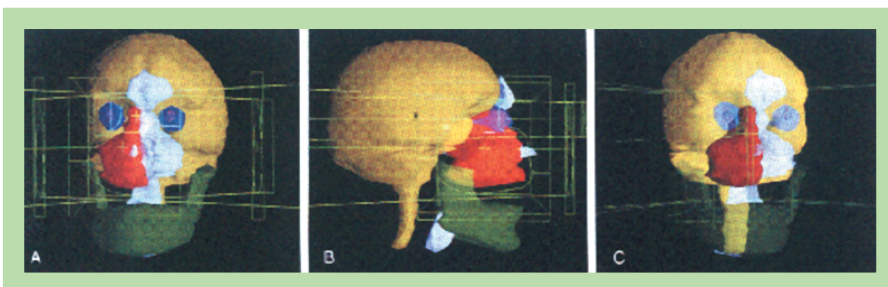
WSTĘPNE WYNIKI LECZENIA 3-D

Wstępne dane kliniczne wskazują, że zastosowanie precyzyjnych metod planowania leczenia oraz jego realizacji pozwala podwyższyć całkowite dawki promieniowania w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, a zwłaszcza płuca, gruczołu krokowego, OUN, rejonu głowy i szyi od 10 do 20 proc. To z kolei może umożliwiać istotne zwiększenie indeksu terapeutycznego, poprzez poprawę wyników leczenia przy jednoczesnym braku wzrostu częstości powikłań popromiennych w tkankach zdrowych. Obecnie prowadzone badania kliniczne, mające na celu wykazanie przewagi leczenia konformalnego nad klasyczną radioterapią – 2-D są w trakcie trwania. Spowodowane to jest koniecznością przeprowadzenia badania na dużej liczbie pacjentów oraz odpowiednio długiego czasu obserwacji po zakończonym leczeniu. Dla przykładu, aby ocenić rzeczywisty wynik leczenia napromienianiem guzów przysadki potrzebna jest ponad 10-letnia, a nawet 20-letnia obserwacja, w której należy uwzględnić również powikłania popromienne. Wstępne wyniki wielu badań klinicznych są bardzo zachęcające i wskazują na poprawę wyników leczenia w stosunku do leczenia typowego 2-D. Leczenie 3-D najprawdopodobniej będzie wykazywało swoją przewagę w tych sytuacjach klinicznych, w których zwiększenie dawki na guz i/lub jej ograniczenie na narząd krytyczny może zwiększyć istotnie indeks terapeutyczny.

Do najczęstszych lokalizacji, w których znajduje zastosowanie przestrzenne leczenie napromienianiem (3-D) należą:

- ▶ gruczoł krokowy – dużym problemem terapeutycznym w leczeniu miejscowo zaawansowanego (T1-T3) raka gruczołu krokowego jest znaczny odsetek wznów miejscowych wynoszący dla leczenia operacyjnego od 16 do 46 proc. U chorych leczonych napromienianiem w sposób konwencjonalny (2-D) miejscowe niepowodzenie stwierdza się od 19 do 65 proc. Obserwacje kliniczne wskazują, że u chorych, u których wystąpiły wznowy miejscowe, stwierdzono również większą częstotliwość przerzutów odległych.

Leczenie napromienianiem 3-D pozwala dostosować z dużą precyzją przestrzenną rozkład dawki do kształtu gruczołu krokowego z równoczesną ochroną odbytnicy i pęcherza moczowego. To z kolei pozwala na zwiększenie podanej dawki na obszar guza bez wzrostu istotnego ryzyka późnych powikłań popromiennych. Wstępne, 5-letnie wyniki leczenia określanego jako czas wolny od nawrotu klinicznego i biochemicznego (wzrost



Ryc. 1. Trójwymiarowa rekonstrukcja konformalnego planu radioterapii z guzem zatoki szczękowej. A) BEV z przodu, B) BEV z boku, C) BEV skos

poziomu PSA) u chorych z niepalpacyjnym, a wykrywalnym na podstawie podwyższonego stężenia PSA rakiem gruczołu krokowego świadczą, że przy średniej dawce 73 (67-78) Gy podanej na gruczoł krokowy, niepowodzenia wynoszą 14 proc. [3]. Analiza 5-letnich niepowodzeń wskazuje, że wzrost dawki od 70 do 76 Gy u chorych z poziomem PSA powyżej 10 ng/ml a poniżej 20 ng/ml, może prowadzić do obniżenia wznów miejscowych o około 45 proc. [4]. Według Zelefskiego i wsp. niepowodzenie potwierdzone biopsją w czasie obserwacji ponad 2,5 roku, w grupie chorych napromienianych dawką całkowitą 81 Gy wynosiło tylko 7 proc. Natomiast u chorych, którzy otrzymali dawki odpowiednio mniejsze: 75,6 Gy i 64,8 Gy, wzrosło ono do 48 i 57 proc. W obecnie prowadzonych badaniach klinicznych II fazy w *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, dawki całkowite na gruczoł krokowy wynoszą 81 Gy, a w badaniach I fazy eskalacja dawki osiąga 86,4 Gy [5]. Przy ocenie powyższych wyników leczenia trzeba jednak mieć na uwadze biologię raka prostaty, co powoduje, że dla wyciągnięcia ostatecznych wniosków potrzebny jest długi okres obserwacji;

▶ płuco – Cox i wsp. [6] analizując przyczyny niepowodzenia w nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC) leczonym wyłącznie radioterapią stwierdzili, że średnie przeżycie chorych, u których zniszczono guz pierwotny wzrosło z 6 do 12 miesięcy. Dane wynikające z protokołu RTOG 73-01 [7] wskazują, że w grupach chorych napromienianych dawką 40 i 60 Gy niepowodzenia miejscowe wynosiły odpowiednio 35 i 58 proc. Również wyniki badań klinicznych, w których zwiększano dawkę (RTOG 83-11 i RTOG 88-08) wskazują, że podwyższenie dawki całkowitej do ok. 60 Gy prowadzi do zmniejszenia liczby niepowodzeń miejscowych [7]. Hazuka i wsp. [8] zwiększając dawkę całkowitą na obszar guza do 74 Gy uzyskała 2-letnie przeżycia bez nawrotu miejscowego u chorych w stopniu klinicznym (I i II) oraz IIIa i IIIb odpowiednio 71, 54 i 22 proc. Graham i wsp. [9] w grupie 70 chorych z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczonych napromienianiem (60-74 Gy) w stopniu zaawansowania I i II uzyskali 2-letnie przeżycia bez nawrotu choroby u 90 proc. badanych. Natomiast w III a i III b stopniu zaawansowania klinicznego łącznie 53 proc. 2-letnich przeżyć bezobjawowych. Najbardziej zaawansowane badania w zakresie eskalacji dawki są prowadzone w University of Michigan przez Robertsona i wsp. [11], gdzie rozpoczęto zwiększanie dawki u 48 chorych w grupach od 63; 69,3; 75,6; 84 Gy do 92,4 Gy. W badanej grupie chorych nie obserwowano istotnych powikłań popromiennych. Co ciekawe, nie napromieniano śródpiersia a jedynie makroskopowy guz. Nie stwierdzono, aby śródpiersie było miejscem pierwotnego niepowodzenia w leczeniu. Niepowodzenia najczęściej polegały na odroście/wznowie guza pierwotnego lub przerzutach odległych.

Wnioski wpływające z dotychczasowych

badaniach klinicznych sugerują, że obecne techniki leczenia trójwymiarowego pozwalają uzyskać wzrost podanej dawki ok. 10 Gy na obszar guza w stosunku do planowania 2-D. Pozwala to na podanie dawki powyżej 70 Gy i uzyskanie 2-letnich bezobjawowych przeżyć w ok. 50 proc. w III stopniu klinicznego zaawansowania.

PODSUMOWANIE

Napromienianie trójwymiarowe jest metodą radioterapii, która wchodzi do powszechnego użycia klinicznego. Wstępne wyniki wielu badań klinicznych wskazują na wzrost wyleczalności w wielu nowotworach przy jednoczesnym ograniczeniu powikłań popromiennych. Z uwagi na to, że jednym z podstawowych elementów leczenia jest dokładne określenie zasięgu guza, leczenie to ma zastosowanie w tych jednostkach chorobowych, w których jest to możliwe za pomocą KT lub MRI. W chwili obecnej jest to metoda leczenia, która wymaga dużego zaangażowania wysokospecjalistycznego zespołu oraz sprzętu wysokiej jakości, co pociąga za sobą ograniczenia ekonomiczne. Powoduje to, że napromienianie to jest ograniczane do stosunkowo niewielkiej liczby chorych onkologicznych. Należy przypuszczać, że leczenie 3-D będzie stopniowo wypierać technikę 2-D, jak to miało miejsce, gdy wprowadzono do stosowania aparaty megawoltową w miejsce ortowoltowej.

PIŚMIENICTWO

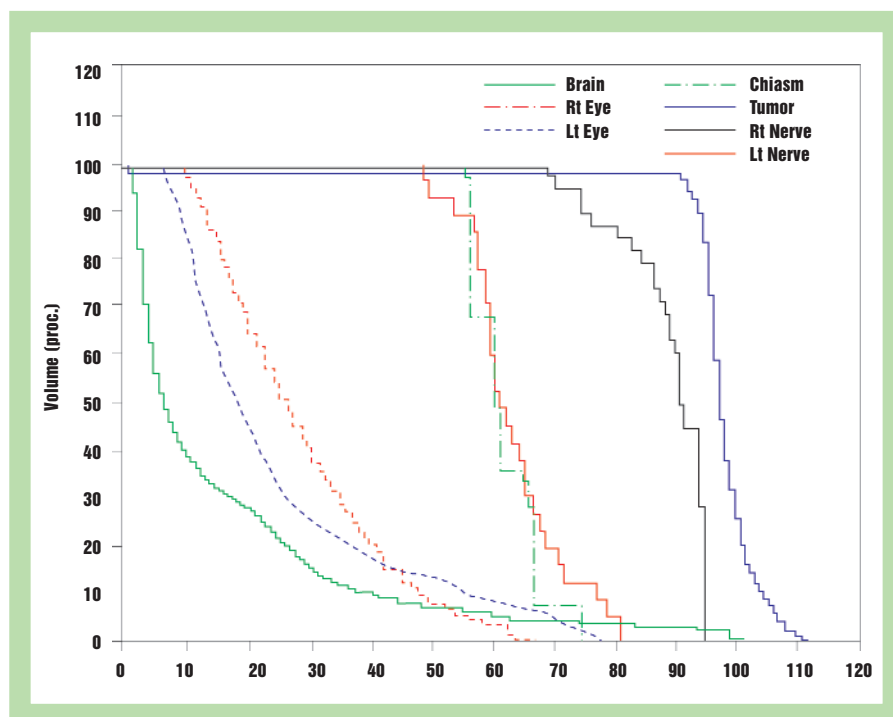
1. Vijayakumar S, Hellman S. *Advances in radiation oncology*. Lancet 1997; 349 (suppl. II), 1-3.
2. Stroom JC, Korevaar GA, Koper PC, Visser AG, Heijmen BJ. *Multiple two-dimensional versus three-dimensional PTV definition in treatment planning for conformal radiotherapy*. *Radiother Oncol*

1998; 47 (3): 297-302.

3. Horowitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, Hanks GE. *The treatment of nonpalpable PSA-detected adenocarcinoma of prostate with 3-dimensional conformal radiation therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (3): 519-23.
4. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH. *Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (3): 501-10.
5. Zelefsky NJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ. *Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcomes in prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (3): 491-500.
6. Cox JD, Yesner R, Mietlowski W, et al. *Influence of cell type on local failure pattern after irradiation for locally advanced carcinoma of the lung*. *Cancer* 1979; 44: 94.
7. Perez CA, Bauer M, Edelstein S, et al. *Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 539.
8. Cox JD, Sause WT, Byhard RW, Komaki R, Perez CA, Pajak TF. *Dose intensity of radiation therapy in non-small cell carcinoma of the lung; a review of RTOG data and strategies*. *Lung Cancer* 1994; suppl. 1: 161-6.
9. Hazuka M, Turrisi A, Lutz S, Martel M, Haken R. *Results of high-dose thoracic irradiation incorporating beams eye view display in non-small cell lung cancer: a retrospective multivariate analysis*. *Int J Radiat Oncol Radiat Biol Phys* 1993; 27: 273-84.
10. Graham M, Purdy J, Emami B, Matthews J, Harms W. *Preliminary results of a prospective trial using three-dimensional radiotherapy for lung cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 993-1000.
11. Robertson JM, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al. *Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy*. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 15 (5): 1079-85.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Piotr Milecki**
Zakład Radioterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań



Ryc. 2. Histogram 3D wyrażający odsetek dawki całkowitej (oś pozioma) deponowanej w określonej objętości (oś pionowa) guza i narządach krytycznych. Około 95 proc. objętości guza otrzymuje 95 proc. dawki całkowitej, podczas gdy np. skrzyżowanie nerwu wzrokowego (punkt krytyczny) otrzymuje 60-75 proc. dawki całkowitej