

Jednym z głównych problemów konwencjonalnej radioterapii okolicy zagałkowej w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa jest ryzyko późnych powikłań popromiennych ze strony poszczególnych struktur gałki ocznej, głównie soczewki. Wraz z rozwojem technik radioterapii poprawiały się możliwości ochrony tkanek zdrowych, a tym samym obniżenia ryzyka uszkodzeń popromiennych. W pracy zaprezentowano współczesne sposoby leczenia promieniami chorych z naciekami pozagałkowymi na przykładzie 2 przypadków. Przedstawiono możliwości oszczędzenia tkanek zdrowych znajdujących się w obszarze napromieniania i w bezpośrednim jego sąsiedztwie oraz próby określenia stopnia ryzyka ich uszkodzenia. W oparciu o ocenę przedstawionych technik leczenia można sformułować wniosek, że konformalna radioterapia jest bezpieczną metodą leczenia chorych z wytrzeszczem gałek ocznych.

Słowa kluczowe: radioterapia konformalna, choroba Gravesa-Basedowa, odczyn popromienne.

One of the main problems of radiotherapy for the Graves ophthalmopathy is a high risk of late radiation injury. Development of new techniques of irradiation allows to improve the protection of critical organs and to decrease the risk of severe radiation injuries. Based on 2 examples, the contemporary conformal radiotherapy is presented. Methods of normal tissue protection in the irradiated volume and in the surrounding regions and the risk of late injury are discussed. In conclusion, conformal radiotherapy for retroorbital structures seems to be an effective and save method of treatment of the Graves ophthalmopathy.

Key words: conformal radiotherapy, Graves disease, radiation injuries.

Możliwość ochrony tkanek prawidłowych przy zastosowaniu radioterapii konformalnej pozagałkowej oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa

Possibility of normal tissues protection using conformal radiotherapy of Graves ophthalmopathy

Leszek Miszczyk, Jerzy Wydmański, Marcin Bilnik

Zakład Radioterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

WSTĘP

Pozagałkowa oftalmopatia występuje w 90 proc. przypadków choroby Gravesa-Basedowa, która ujawnia się u 25–30 proc. chorych z nadczynnością tarczycy [1]. W ok. 75 proc. przypadków niewielkie zaawansowanie nacieków w oczodołach nie powoduje dolegliwości, zaburzeń ruchomości mięśni gałki ocznej i nie stanowi istotnego problemu kosmetycznego, a tym samym nie wymaga jakiegokolwiek postępowania terapeutycznego [2]. Pozostały odsetek chorych wymaga leczenia z powodu postępujących zmian prowadzących do zaburzenia ruchomości gałek ocznych, niedomykalności powiek i wiążących się z tym przewlekłych stanów zapalnych rogówki, ucisku na nerw wzrokowy i tętnicę środkową siatkówki, zaniku tych struktur i w końcu nieodwracalnej ślepoty.

3 podstawowe sposoby leczenia pozagałkowych nacieków w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa to:

- ▶ leczenie farmakologiczne – sterydy, leki immunosupresyjne,
- ▶ radioterapia – jod radioaktywny, teleradioterapia,
- ▶ postępowanie chirurgiczne [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Często stosuje się też wymienione metody leczenia w różnych kombinacjach, równocześnie lub jako leczenie sekwencyjne [3, 5].

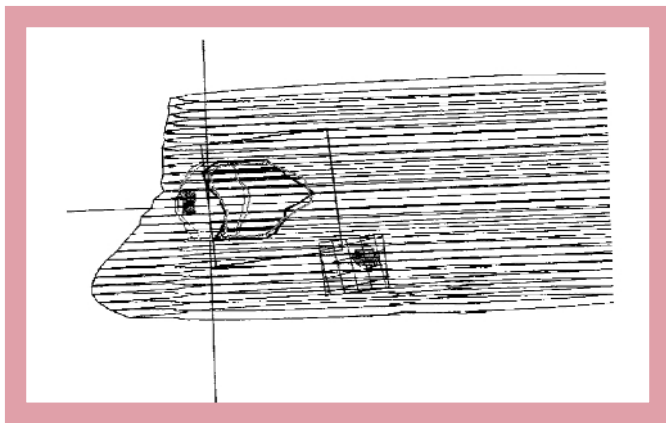
Kolejność wykorzystania poszczególnych metod jest przedmiotem szerokiej dyskusji [6]. Od wczesnych lat 50. radioterapia okolicy pozagałkowej jest skutecznym sposobem leczenia złośliwego wytrzeszczu [7]. Istotnym problemem jest ryzyko późnych odczynów popromiennych zdrowych tkanek tej okolicy, głównie soczewki [8], siatkówki [9, 10] oraz przysadki mózgowej [11]. Powikłania te, jak większość uszkodzeń popromiennych, mają

charakter stochastyczny. Popromienne retinopatii po dawkach promieniowania stosowanych przy leczeniu wytrzeszczu występują kazuistycznie, co wiąże się ze stosunkowo dużą promienioopornością siatkówki [8]. Wysokie, 50 proc. ryzyko ich powstania występuje po podaniu dawki 55 Gy, podczas gdy dawki całkowite stosowane w napromienianiu złośliwego wytrzeszczu z reguły nie przekraczają 30 Gy. Nieczęste są też zaburzenia czynności wewnątrzwydzielniczej przysadki z uwagi na stosunkowo niewielką dawkę całkowitą podawaną na okolicę zagałkową i stosunkowo dużą łatwość osłonięcia przysadki, znajdującej się zwykle na brzegu pola napromieniania.

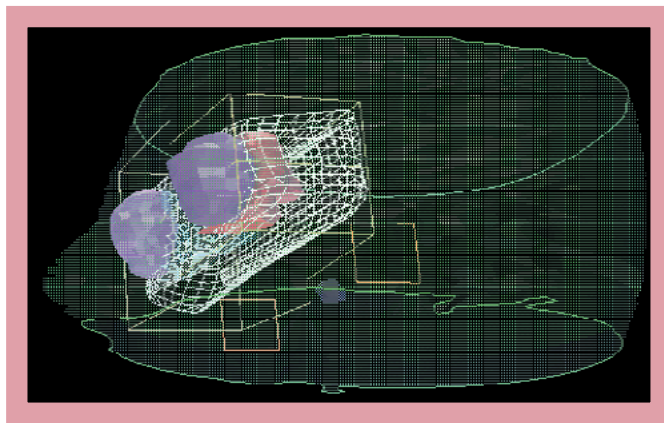
Głównym problemem jest zaćma popromienna. 5 proc. ryzyko jej powstania występuje już po podaniu dawki 5 Gy [8]. Po dawce 12 Gy ryzyko wzrasta do 50 proc. [8]. Ten typ uszkodzeń popromiennych obserwowano stosunkowo często po stosowaniu promieniowania rentgenowskiego [7, 12], co było związane z dużym rozproszeniem bocznym i brakiem możliwości precyzyjnego ograniczenia wiązki. Eliminacja fizycznych niedogodności przez zastąpienie promieniowania rentgenowskiego promieniowaniem (i wysokoenergetycznym promieniowaniem fotonowym generowanym przez coraz bardziej precyzyjne przyspieszaczki liniowe [13] doprowadziło do ograniczenia tego ryzyka. Kolejnym etapem postępu było wprowadzenie trójwymiarowego planowania leczenia opartego na gęsto wykonywanych przekrojach tomografii komputerowej oraz precyzyjnych metodach kolimacji wiązki promieniowania (pola asymetryczne).

CEL PRACY

Celem pracy jest prezentacja możliwości wykorzystania technik konformalnej ra-



Ryc. 1. Obraz pola napromieniania (pierwszy przykład), widzianego z punktu odpowiadającego pozycji źródła promieniowania (ang. *beam eye view*)



Ryc. 2. Przestrzenny rozkład dawki promieniowania pochłoniętej przez pierwszego chorego (biała siatka odpowiada izodozie 19 Gy)

dioterapii okolicy zagałkowej w celu minimalizacji ryzyka uszkodzeń popromiennych soczewki i przysadki mózgowej.

OPIS TECHNIKI LECZENIA

Podstawową zasadą planowania napromieniania obszaru nacieku okolicy zagałkowej w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa jest podanie jak najwyższej dawki na obszar zainteresowania (patologiczna tkanka w tylnej części oczodołu) oraz możliwie najniższej dawki na soczewki oczu. Biorąc pod uwagę nienowotworowy charakter schorzenia i paliatywny cel leczenia promieniami, gradient spadku dawki w okolicy zagałkowej nie odgrywa tak dużej roli, jak w przypadku napromieniania nowotworów złośliwych.

Kolejnym czynnikiem przemawiającym za akceptacją niejednorodnego rozkładu dawki pochłoniętej w tym obszarze jest dobry efekt paliatywny uzyskiwany przy użyciu różnych wielkości dawek frakcyjnych i całkowitych [3, 5, 14], co świadczy o stosunkowo dużej promienioczułości tych nacieków i małej wrażliwości na zmianę wielkości dawki frakcyjnej. Kluczowym problemem przy planowaniu leczenia promieniami nacieków zagałkowych pozostaje ochrona tkanek zdrowych. Problem ten przedstawiono w oparciu o 2 przykłady planów radioterapii u cierpiących na chorobę Gravesa-Basedowa ze złośliwym wytrzeszczem gałek ocznych, leczonych w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach.

Zaplanowano leczenie dawką frakcyjną 2 Gy podawaną z 2 naprzeciwległych pól bocznych na obszar nacieków pozagałkowych do dawki całkowitej 20 Gy w ciągu 12 dni.

W pierwszym przypadku chory był leczony wiązką wysokoenergetycznego promieniowania fotonowego X 6 MV, generowaną przez przyspieszacz liniowy Clinac 600, pracujący w warunkach pełnej linii terapeutycznej Varian, nadzorowanej przez komputerowy system kontroli leczenia promieniami VARIS. W pierwszym etapie planowania wykonano maskę termoplastyczną

unieruchamiającą głowę pacjenta w żądanej, niezmiennej pozycji, powtarzalnej przez cały proces planowania i prowadzenia leczenia promieniami. Kolejny etap wstępnej symulacji obejmuje wyznaczenie pól wlotowych na symulatorze Ximatron (aparatus generujący dowolnie kolimowaną wiązkę promieniowania rentgenowskiego, posiadający tor wizyjny oraz niezależny serwer umożliwiający gromadzenie obrazów z wykonywanych skopii). Po wstępnym wyznaczeniu pól napromieniania i znaczników markujących ściśle sprecyzowane punkty proponowanych pól (na masce unieruchamiającej) wykonano tomografię komputerową w pozycji terapeutycznej. Kolejne przekroje wykonywane zazwyczaj co 3 mm, zapewniają precyzyjną trójwymiarową rekonstrukcję struktur anatomicznych będących przedmiotem zainteresowania. Obrazy przekrojów zostają przesłane siecią komputerową bezpośrednio do systemu planowania leczenia promieniami Cadplan, generującego przestrzenny obraz bloku tkanek, planowany do napromieniania. Kolejnym etapem była weryfikacja kształtu i położenia pól wlotowych, wyznaczonych w trakcie wstępnej symulacji oraz wyznaczenie pozycji bloków osłaniających zdrowe tkanki i wybór kątów wejścia centralnych promieni wiązek promieniowania, filtrów klinowych lub kompensacyjnych, modyfikujących rozkład dawki pochłoniętej oraz ewentualnej asymetryczności pól napromieniania.

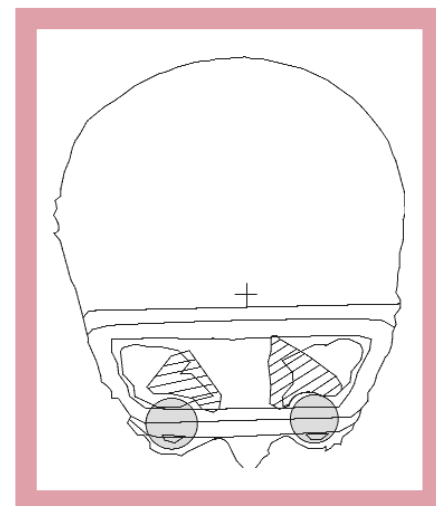
Na kolejnych rycinach przedstawiono efekty planowania leczenia promieniami pierwszego chorego (ryc. 1.): widok pola napromieniania od strony źródła (tzw. *beam eye view*), przestrzenny rozkład dawki promieniowania wyrażony w Gy (ryc. 2.) i w płaszczyźnie przechodzącej przez środek soczewki (ryc. 3.) oraz histogramy rozkładu dawki pochłoniętej w objętości soczewki, przysadki mózgowej i nacieków pozagałkowych (ryc. 4).

- Na ryc. 1. zaznaczono:
- ▶ gałki oczne,
 - ▶ nacieki zagałkowe,
 - ▶ soczewki
 - ▶ przysadkę mózgową.

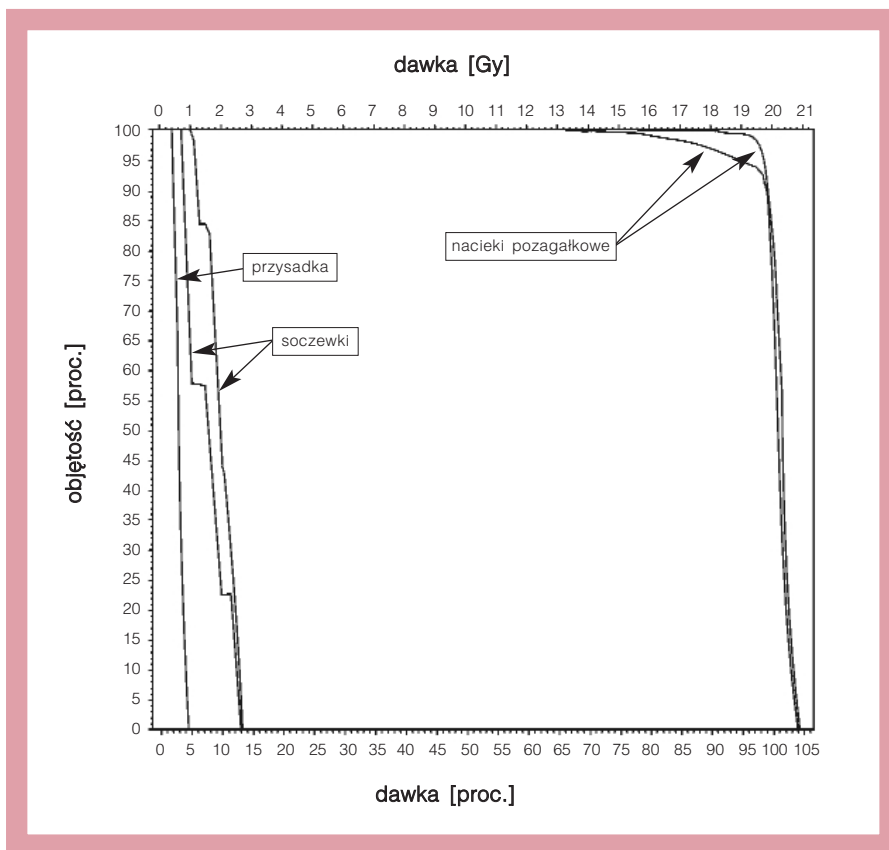
Zastosowano technikę półwiązki w celu uniknięcia rozbieżności wiązki w kierunku przednim i w celu zminimalizowania dawki podanej na soczewkę do części pochodzącej z promieniowania rozproszonego z napromienianego bloku tkanek (kolimator ograniczający pole od strony soczewki jest przesunięty do środka wiązki). Okolica przysadki mózgowej została osłonięta indywidualnym blokiem, wykonanym z silnie pochłaniającego promieniowanie stopu metali ciężkich. Przedstawiony na ryc. 3. rozkład dawki promieniowania ilustruje warunki techniczne, które umożliwiają ograniczenie dawki promieniowania na soczewki do 2 Gy, co wiąże się z obniżeniem ryzyka zaćmy poniżej 5 proc. Dawka w obszarze przysadki mózgowej, nie przekraczająca 1 Gy (ryc. 4.), wiąże się z prawie zerowym ryzykiem jej uszkodzenia.

Po uzyskaniu żądanych warunków technicznych i akceptacji rozkładu dawki promieniowania, przeprowadza się ostateczną symulację pól napromieniania (ryc. 5.), których granice i punkty centrowania zostają oznaczone na masce unieruchamiającej.

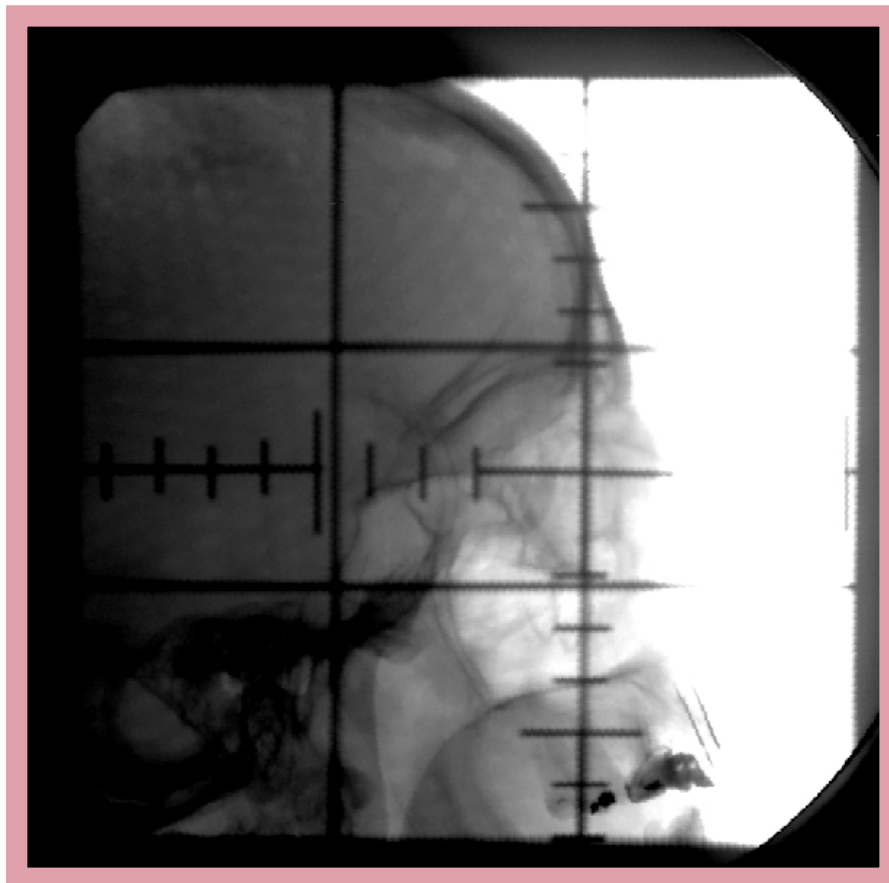
Po rozpoczęciu napromieniania w trakcie pierwszych dni leczenia przeprowadza



Ryc. 3. Rozkład pochłoniętej dawki promieniowania w płaszczyźnie przechodzącej przez środek soczewki (pierwszy przykład)



Ryc. 4. Histogramy dawki pochłoniętej w objętości soczewek, przysadki mózgowej i nacieków pozagałkowych u pierwszego chorego



Ryc. 5. Dokumentacja symulacji pól napromieniania pierwszego chorego z systemu elektronicznej rejestracji obrazu symulacji pól (pierwszy przykład)

się kontrolę lokalizacji pól napromienianych i stopnia zgodności planowanej i podanej dawki promieniowania. Do realizacji pierwszej procedury kontroli jakości służy system wizualizacji wiązki promieniowania (*Portal Imaging System*). Urządzenie to złożone jest z wielu detektorów (komór jonizacyjnych), ułożonych ściśle obok siebie, które sygnały odpowiadające dawce pochłoniętej przekazują do komputera, będącego integralną częścią przyspieszacza i przetwarzającego je na obraz zdjęcia weryfikacyjnego. Jest ono porównywane z obrazem pól wyznaczonych na symulatorze (ryc. 5.). **Przyżyciowa** dozymetria jest procedurą sprawdzającą wartość podanej dawki promieniowania i polega na pomiarze dawki pochłoniętej bezpośrednio na skórze pacjenta w obszarze napromienianych pól przy użyciu detektorów półprzewodnikowych. Wyniki pomiarów są następnie porównywane z wartościami dawek planowanych. W przypadku omawianego chorego zarówno lokalizacja pola, jak i jego geometria i położenie osłony były zgodne z warunkami zaplanowanymi, a różnice pomiędzy dawką planowaną i podaną (wyrażone jako odsetek dawki planowanej) wynosiły dla obu pól odpowiednio: 2,8 proc. i 2,5 proc. i mieściły się w akceptowanym przedziale błędów (± 3 proc.). Użycie przedstawionych procedur planowania i kontroli jakości radioterapii znacząco ogranicza, a nawet eliminuje błędy przypadkowe związane np. z użyciem innych warunków napromieniania niż zaplanowane, gdyż takie sytuacje wykrywane są natychmiast przez system nadzorujący, uniemożliwiający włączenie przyspieszacza przy braku pełnej zgodności wszystkich warunków leczenia.

W drugim przypadku użyto wysokoenergetycznego promieniowania fotonowego X 6 MV, generowanego przez przyspieszacz liniowy Clinac 2 300. Planowanie leczenia, jego realizacja oraz weryfikacja warunków technicznych, obejmowały takie same procedury, jak i w pierwszym przypadku, zastosowano natomiast inny sposób ochrony tkanek zdrowych. Tkanki krytyczne osłaniano w trakcie radioterapii, używając automatycznego kolimatora wielolistkowego sterowanego przez komputer przyspieszacza liniowego w oparciu o warunki przyjęte i dyktowane przez system planowania leczenia (ryc. 6.).

Zastosowanie takiego systemu umożliwia precyzyjną osłonę narządów krytycznych i precyzyjną powtarzalność warunków leczenia (nie jest możliwe użycie pól innych niż zaplanowane). Rozkład dawek w obrębie soczewki i nacieku zagałkowego ilustruje histogram dawki w objętości (ryc. 7.) wskazujący na niskie dawki w obszarze soczewki i przysadki mózgowej i w konsekwencji na niskie ryzyko ich promiennego uszkodzenia.

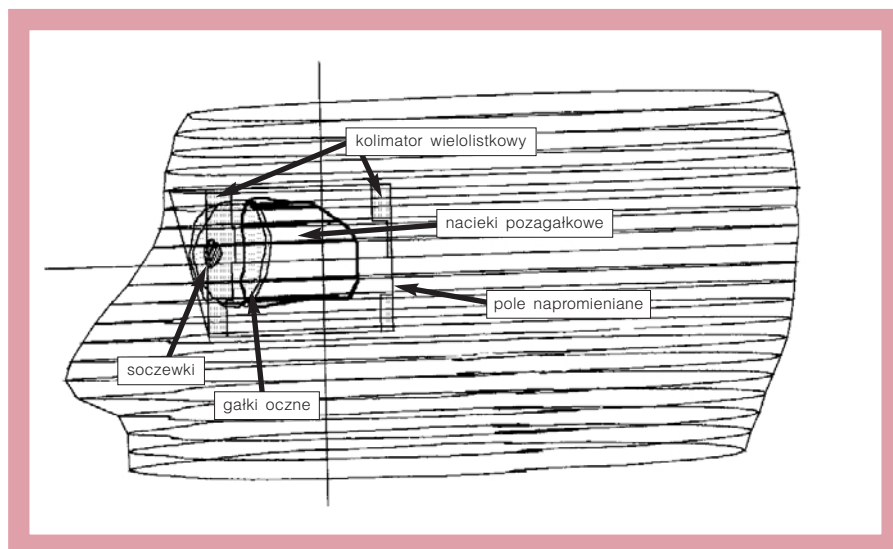
DYSKUSJA

W większości publikowanych opracowań dotyczących radioterapii oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa autorzy koncentrują się na wynikach leczenia promieniami lub leczenia skojarzonego. Tylko nieliczni poruszają ogólnie i dość fragmentarycznie problem powikłań popromiennych w obszarze narządów krytycznych [1, 3, 5, 9, 11, 14] wnioskując, również ogólnie, że są one na akceptowalnym poziomie [1, 5, 14]. W części opracowań powikłania popromienne porównuje się do tych, które występują po sterydoterapii [1, 5] i wnioskowana jest mniejsza toksyczność pierwszej metody.

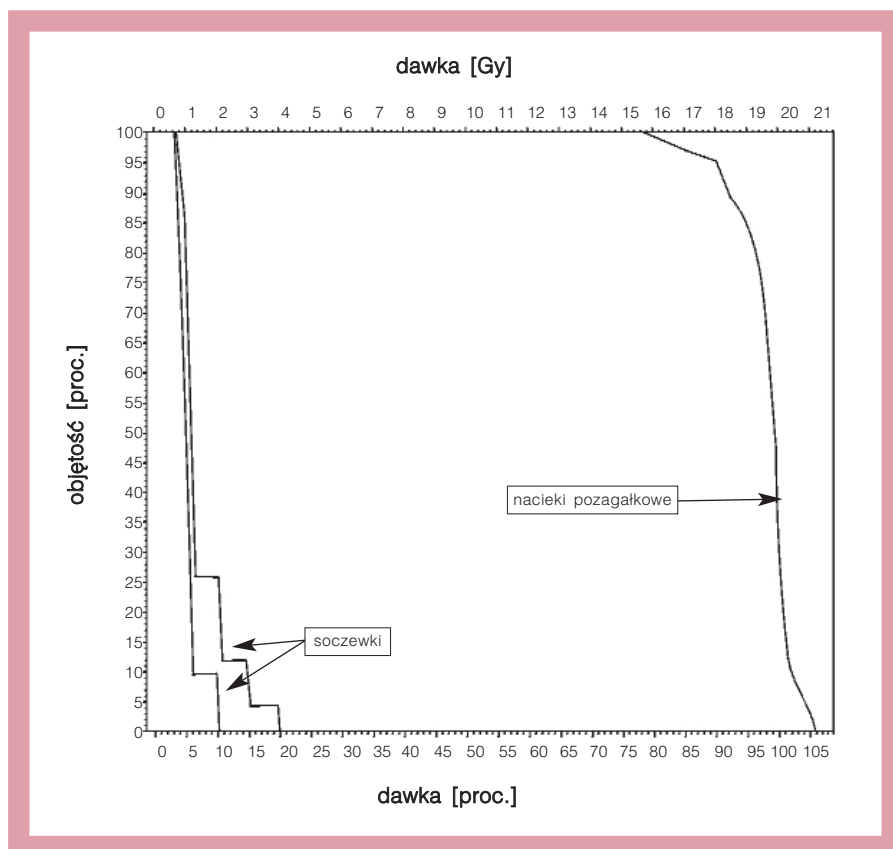
W opracowaniach z okresu leczenia promieniowaniem ortowoltowym (RTG) podnoszony był problem upośledzenia wzroku po radioterapii okolicy zagałkowej [15]. W pracach dotyczących leczenia wysokoenergetycznym promieniowaniem fotonowym [13] problem uszkodzeń popromiennych soczewek jest prawie całkowicie pomijany, co wynika prawdopodobnie z faktu wczesnej oceny wyników leczenia promieniami, kiedy to zaćma należąca do uszkodzeń późnych jeszcze się nie ujawnia (najkrótszy okres do jej wystąpienia wynosi ok. 6 mies.). Kolejnym powodem rzadkiego poruszania zagadnienia popromiennej zaćmy są stosunkowo niskie dawki podawane na soczewki w trakcie radioterapii standardowym liniowym przyspieszaczem, co może uspokajać radioterapeutów. Należy jednak pamiętać, że 5 proc. ryzyko późnego popromiennego uszkodzenia soczewek występuje już po dawce 5 Gy, co, biorąc dodatkowo pod uwagę długie przeżycia pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, powinno skłaniać radioterapeutów do wykorzystania technik napromieniania gwarantujących jak najlepszą ochronę promieniowrażliwych struktur i narządów krytycznych. Techniki terapii konformalnej z wykorzystaniem wszystkich wymaganych procedur kontroli jakości radioterapii stwarzają takie możliwości, czego ilustracją są 2 przedstawione przykłady. Należy jednak podkreślić, że zlekceważenie lub niedopełnienie chociażby jednego z wyznaczonych ogniw kontroli napromieniania może prowadzić do znacznego wzrostu ryzyka powikłań popromiennych, pomimo użycia wyrafinowanej techniki napromieniania.

WNIOSKI

Przedstawione etapy planowania i prowadzenia leczenia promieniami chorych z wytrzeszczem w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, przy użyciu trójwymiarowego systemu planowania leczenia oraz najnowszej generacji symulatorów i przyspieszaczy liniowych wykazują, że ryzyko późnej popromiennej zaćmy można obniżyć do poziomu nie przekraczającego 5 proc. To sugeruje, że wykorzystanie tech-



Ryc. 6. Obraz pola napromieniania (drugi przykład) i widzianego z punktu odpowiadającego pozycji źródła promieniowania (ang. beam eye view)



Ryc. 7. Histogramy dawki pochłoniętej w objętości soczewek i przysadki mózgowej u drugiego chorego

nik konformalnej radioterapii stwarza możliwość bezpiecznego leczenia chorych z naciękami pozagałkowymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Chowdhury AD, Moriarty MJ. *The role of radiation therapy in Graves' ophthalmopathy*. Australas Radiol 1996; 40: 422-23.
2. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. *The treatment of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort*. Am J Ophthalmol 1996; 121: 200-6.
3. Claridge KG, Ghabrial R, Davis G, Tomlinson M, Goodman S, Harrad RA, Potts MJ. *Combined ra-*

diotherapy and medical immunosuppression in the management of thyroid eye disease. Eye 1997; 11: 717-22.

4. Maalouf T, Angiol-Duprez K, Beckendorff V, Malet T, George JL. *Effects of external orbital radiotherapy on the oculomotor muscle in Graves disease*. J Fr Ophtalmol 1996; 19: 748-54.
5. Sakata K, Hareyama M, Oouchi A. et al. *Radiotherapy in the management of Graves' ophthalmopathy*. Jpn J Clin Oncol 1998; 28: 364-67.
6. Stankiewicz A. *Orbit pathology and Graves' ophthalmopathy*. Klin Oczna 99. 1997; 59-63.
7. Beierwaltes WH. *X-ray treatment of malignant exophthalmos*. J Clin Endocrinol Metab 1953; 13: 1090.
8. Maciejewski B. *Tolerancja zdrowych tkanek w radioterapii nowotworów. Odczyn popromienne*.

- Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Gliwice 1991.
9. Kinyoun JL, Lawrence BS, Barlow WE. *Proliferative radiation retinopathy*. Arch Ophthalmol 1996; 114: 1097-1100.
 10. Snijders-Keilholz A, De Keizer RJ, Goslings BM, Van Dam EW, Jansen JT, Broerse JJ. *Probable risk of tumour induction after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy*. Radiother Oncol 1996; 38: 69-71.
 11. Serber W, Dzeda MF, Hoppe RT. *Radiation treatment of benign disease*. W: *Principles and practice of radiation oncology*. Perez CA, Brady LJB. Lippincott Company, Philadelphia 1994; 2167-87.
 12. Blahut RJ, Beierwaltes WH, Lampe I. *Exophthalmos response during roentgen therapy*. Am J Roentgenol Radim Ther Nucl Med. 1963; 90: 261.
 13. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Gusek-Schneider G, Barth S, Hensen J, Wolf F, Naumann GO, Sauer R. *Endocrine orbitopathy: comparison of the long-term result and classification after radiotherapy*. Strahlenther Onkol 1998; 174: 449-56.
 14. Takahashi T, Mitsuhashi N, Nagashima H, Sakurai H, Murata O, Ishizeki K, Shimaya S, Hayakawa K, Niibe H. *Clinical experience of radiation therapy for Graves' ophthalmopathy*. Radiat Med 1996; 14: 343-7.
 15. Rubin P, Casarett GW. *Clinical radiation pathology vols I i II*. W: Saunders WB. Philadelphia 1968.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Leszek Miszczyk**
Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytutu
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-100 Gliwice
e-mail: leszek@onkol.istonko.gliwice.pl