

Incidental irradiation – obszary dawek pominiętych w radioterapii konformalnej: zysk terapeutyczny i/lub ryzyko późnych powikłań

Bogusław Maciejewski¹, Lucyna Kępka², Rodney H. Withers³

W pracy omówiono radiobiologiczne i kliniczne skutki tzw. incidental irradiation, tj. dawek deponowanych poza tarczowymi obszarami guza pierwotnego i krytycznych narządów oraz przedstawiono założenia hipotezy Withersa, dotyczącej możliwości wyjałowienia subklinicznych ognisk raka w węzłach chłonnych dawkami niższymi niż 50 Gy. Zależność „dawka-efekt” dla takich dawek analizowano w oparciu o kliniczny model Kępki, obejmujący 2596 stacji węzłów chłonnych śródpiersia, wnęk i okolic nadobojczykowych u 220 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), u których zastosowano trójwymiarową radioterapię konformalną. W zakresie dawek poniżej 50 Gy stwierdzono znamiennej zależność między wartością tych dawek i redukcją ryzyka (RR) częstości izolowanych wznów węzłowych. Wskaźnik RR w przedziale dawek od 5±5 Gy do 40±5 Gy wzrastał z 12% do 76% (p=0,005). To wskazuje, że dawkami w zakresie incidental irradiation można uzyskać wyjałowienie przynajmniej części węzłów z subklinicznymi ogniskami raka. Ten efekt nie dotyczy wyłącznie NDRP, ale również innych nowotworów nabłonkowych. Z kolei obszary bardzo niskich dawek (<15 Gy) mogą być zagrożone ryzykiem późnych powikłań, wynikającym z doświadczalnie stwierdzonej dużej nadwrażliwości na bardzo niskie dawki frakcyjne (<0,5 Gy). Uzyskane wyniki sugerują, że w radioterapii konformalnej oprócz koncentracji uwagi na obszarach tarczowych należy również zwracać uwagę na rozkład dawki poza nimi, ponieważ oprócz możliwości zwiększenia zysku terapeutycznego, wynikającego z wyjałowienia części ognisk subklinicznych dawkami poniżej 50 Gy, nie należy ignorować opóźnionego w czasie ryzyka późnych powikłań w obszarze dawek niższych niż 15 Gy.

Incidental irradiation – regions of disregarded doses (DIA) in conformal radiotherapy: therapeutic gain and/or risk of delayed late complications

Radiobiological and clinical rationale for so-called “incidental irradiation” (doses distributed beyond planning target volume and organs at risk), and Withers’ hypothesis on potential eradication subclinical tumour cell deposits, with doses lower than 50 Gy are presented. Dose-effect relationship for such doses is analyzed using Kępka’ clinical model of 2596 hilar, mediastinal, and supraclavicular nodal stations in 220 patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated by 3D-conformal radiotherapy. In the range of doses below 50 Gy, pronounced dose-effect relationship for the reduction of risk (RR) of isolated nodal recurrences has been noted. Increase in dose between 5±5 Gy and 40±5 Gy resulted in increasing the RR from 12% to 76% (p=0.005). This suggests that doses below 50 Gy are effective to eradicate at least some nodes with subclinical metastases. This effect is not characteristic only for NSCLC but also for other malignant epithelial tumours. On the other hand, there might be a risk of late complications in the regions of very low doses (<15 Gy) because of a high hyperradiosensitivity to very low doses per fraction (<0.5 Gy) noted in experimental studies. These observations suggest that in conformal radiotherapy physicians should not concentrate their attention only to well defined tumour and organ at risk regions but should also carefully analyze dose distribution beyond these regions, because except potential increase in the therapeutic gain due to eradication of subclinical disease, there is also a potential risk of delayed late complications in the region of very low doses.

Słowa kluczowe: incidental irradiation, obszary dawek pominiętych, zysk terapeutyczny, ryzyko późnych powikłań

Key words: incidental irradiation, regions of disregarded doses, therapeutic gain, risk of late complications

¹ Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Gliwicach

² Zakład Teleradioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

³ Department Radiation Oncology
UCLA, Los Angeles, USA

Wstęp

Trójwymiarowa radioterapia konformalna umożliwia indywidualne dostosowanie kształtu, liczby i orientacji przestrzennej wiązek, jak również zmiennej mocy dawki w technice IMRT, do granic zdefiniowanych obszarów tarczowych. Zakończył się okres koncepcji jednorodnego

rozkładu dawki we względnie dużej objętości. Techniki konformalne z eskalacją dawki promieniowania w wyznaczonej PTV (planowanej objętości docelowej) są coraz powszechniej stosowane. Duży gradient dawki na stosunkowo krótkim dystansie zwiększa ochronę zdrowych tkanek. W konsekwencji oczekuje się zmniejszenia ryzyka późnych powikłań popromiennych. Szybko okazało się jednak, że nawet niewielki błąd geograficzny może zniweczyć zasadniczy atut tych technik, którym jest wzrost szansy miejscowego wyjałowienia nowotworu. Oprócz niektórych doniesień, przemawiających za zwiększoną skutecznością radioterapii konformalnej, coraz powszechniej jest akceptowany fakt, że fizyczne histogramy rozkładu dawek w napromienianej objętości nie odzwierciedlają rzeczywistego rozkładu dawek biologicznych. Jeżeli dawce fizycznej 60 Gy w 30 frakcjach odpowiada dawka biologiczna 60 izoGy_{2,0}, to odcinek histogramu wyznaczającego przedział dawek fizycznych 45-51 Gy w 30 frakcjach w rzeczywistości opisuje dawki biologiczne w zakresie od 39,4-41,8 Gy do 47-48,8 izoGy_{2,0}, przyjmując wartość wskaźnika $\alpha/\beta=2-5$ Gy. Wynika to z faktu, że w odróżnieniu od technik klasycznych, w których stałym parametrem jest wartość dawki frakcyjnej, w technikach konformalnych jest ona zmienna, a stałym parametrem jest liczba frakcji (N), i dawkę całkowitą (D_i) wyznacza iloczyn liczby frakcji i zmiennej wartości dawki frakcyjnej (d_i), (D_i = N x d_i). Całkowity czas leczenia promieniami (OTT) jest również stały dla różnych części napromienianego obszaru i zależy od rytmu podania wybranej liczby frakcji.

Zmienność dawki frakcyjnej w bliższej i dalszej odległości od wyznaczonych granic guza nowotworowego, a nawet w jego obszarze, powoduje, że dawki równoważne biologicznie różnią się i to nierzadko zasadniczo od dawek fizycznych, szczególnie w obszarze krytycznych narządów zdrowych. Eskalacja dawki w obszarze nowotworu i przekonanie, że dzięki gradientowi dawki frakcyjnej można zmniejszyć uszkodzenia narządów krytycznych, stwarza sytuację, w której radioterapeuci koncentrują swoją uwagę tylko na dwóch obszarach – PTV i organach krytycznych (OAR), poświęcając znacznie mniej uwagi, jeżeli w ogóle, pozostałej napromienianej objętości, uznając ją za mniej ważny, a nawet nieważny klinicznie obszar.

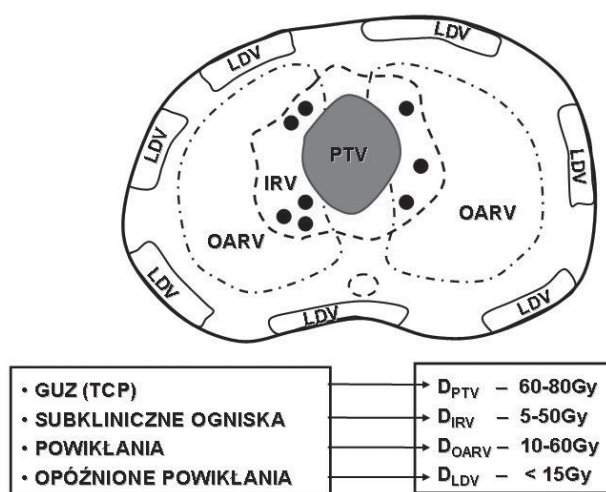
Od początków radioterapii, szansę miejscowego wyjałowienia nowotworu oceniano w odniesieniu do ryzyka późnych powikłań popromiennych, w celu oznaczenia zysku terapeutycznego (wyleczenie bez powikłań). Takie podejście było z pewnością słuszne i jedyne w kolejnych dziesięcioleciach stacjonarnej, konwencjonalnej radioterapii dwuwymiarowej, której podstawą był jednorodny rozkład dawki promieniowania. To utrwalone przyzwyczajenie nadal pokutuje wśród radioterapeutów, jakby ignorując fakt, że współczesne wyrafinowane techniki konformalne oferują wysoce niejednorodny rozkład dawki wraz z jej dużym „rozproszeniem” poza obszarem PTV.

Dostosowanie rozkładu dawki w objętości do biologicznej niejednorodności komórkowej nowotworu wyda-

je się logiczne i uzasadnione, szczególnie w przypadku często makroskopowo złudnych granic guza. Dążeniu do coraz bardziej precyzyjnego dopasowania obszaru wysokiej dawki do zdefiniowanych obrazowo (TK, NMR) granic guza powinno towarzyszyć staranie, aby nie popełnić nawet najmniejszego błędu geograficznego, wynikającego na przykład z oddechowej ruchomości narządu. Wyniki opublikowanych dotychczas opracowań jakby utwierdzają leczących w przekonaniu, że „optymalne dostosowanie” wysokiej dawki do docelowej objętości nowotworu jest jedynie słusznym postępowaniem. Nie można jednak wykluczyć wrażenia, że wyniki wskazujące na skuteczność konformalnej radioterapii są publikowane selektywnie, natomiast unika się wyników negatywnych. Nadal brakuje dużych liczbowo kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby przesądzać na rzecz lub przeciwko oczekiwanej wysokiej skuteczności radioterapii konformalnej, chociaż ostatnio pojawiają się sygnały ostrzegające przed nadmiernym optymizmem. Dwa z nich zasługują na poświęcenie szczególnej uwagi. Jest to rola i znaczenie tzw. *incidental irradiation* oraz obawy związane z efektem biologicznym w obszarach bardzo niskich dawek.

Obszar dawek pominiętych – Disregarded irradiation area (DIA) oraz Incidental irradiation (I-IR)

W trójwymiarowej radioterapii konformalnej kilka wiązek promieniowania o różnym kształcie i wymiarach przekroju, różnej kątowej i przestrzennej konfiguracji, po przejściu przez docelowy obszar guza nowotworowego przenika następnie w otaczające go tkanki zdrowe, wytracając swoją moc na stosunkowo krótkim dystansie. W tych „przestrzennych tunelach” wiązek nierzadko znajdują się regionalne węzły chłonne, w których również nierzadko znajdują się większe lub mniejsze liczbowo depozyty przerzutowych komórek nowotworowych (ogniska subkliniczne). Ten obszar, poza PTV i OAR, objęty częścią wiązek promieniowania, określono obszarem *incidental irradiation* (I-IR). Określenie anglojęzyczne nie wydaje się w pełni trafne, a i wybór polskiego odpowiednika jest trudny. W odróżnieniu od wiązki protonowej, ostro ciętej na określonej głębokości, z gwałtownym spadkiem dawki z 100% do 0% na dystansie zaledwie milimetrów (w wyniku istnienia szczytu Bragga), wiązka promieniowania fotonowego i elektronowego „zanika” stopniowo. Tak więc trudno mówić w takiej sytuacji o „przypadkowym napromienianiu”, ponieważ nie jest ono w omawianym obszarze rozmyślnie przypadkowe, ale jest nieuniknioną konsekwencją takiej, a nie innej charakterystyki i konfiguracji wiązek promieniowania. Istotnym pytaniem jest, jakie skutki biologiczne i kliniczne powstaną w tym obszarze. Ten obszar napromieniania jest zwyczajowo pomijany w analizie przestrzennego rozkładu dawek promieniowania (*disregarded irradiation area* – DIA). Dlatego bardziej trafne wydaje się określenie „niezamierzone napromienianie” (*unintentional irradiation*), zaproponowane przez Kępkę [5] w 2007 roku. Obszar ten (Ryc. 1) można dość prosto oznaczyć ze wzoru:



Ryc. 1. Zmodyfikowany schemat obszarów tarczowych w radioterapii (PTV – obszar tarczowy guza z marginesami; OAR – obszar krytycznego narządu zdrowego; IRV – obszar dawek pominiętych – *incidental irradiation*; LDV – obszar niskich dawek <15 Gy)

$$DIA_v = IV - (PTV + OARV + LDV),$$

w którym DIA_v oznacza obszar dawek pominiętych, inaczej obszar I-IR (na rycinie IRV); IV – całkowitą napromienianą objętość, PTV – całkowitą objętość guza wraz z marginesami, OARV – objętość krytycznych narządów zdrowych i LDV – obszar niskich dawek.

Trudno określić czas, kiedy pojawiła się koncepcja I-IR i DIA, ale pojęcie *incidental irradiation* występuje w dyskusji nad celowością stosowania napromieniania elektrywnego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) [1, 2]. Jeremie jest zwolennikiem tej koncepcji, chociaż stwierdza, że badania w tym zakresie są nadal fragmentaryczne [3, 4]. Wprawdzie ryzyko obecności subklinicznych ognisk raka w regionalnych węzłach chłonnych wnek i śródpiersia jest nie do zlekceważenia (25-35% we wczesnych stopniach zaawansowania), ale częstość izolowanych wznów węzłowych jest generalnie niska. Na pytanie, czy wynika to ze swoistej biologii nowotworu, konkurencji ryzyk, czy też nierozpoznaney dotychczas skuteczności I-IR, do dzisiaj brakuje odpowiedzi. Wydaje się, że efekt kliniczny I-IR dotyczy nie tylko NDRP, ale również innych złośliwych nowotworów nabłonkowych. Ta problematyka nie była dotychczas przedmiotem zainteresowania polskich radioterapeutów i być może dalej umykałaby ich uwadze, gdyby nie wartościowe opracowanie Kępki, w którym autorka wykazała, że nie należy lekceważyć praktycznego znaczenia *incidental irradiation* [5, 6].

Znacznie wcześniej, bo pod koniec lat 90., Withers wysunął interesującą hipotezę, że niektóre subkliniczne ogniska raka można wyjałowić dawką niższą niż 50 Gy, podważając w ten sposób niejako celowość stosowania w elektrywniej radioterapii wyłącznie takiej dawki [7]. Wprawdzie względy etyczne wykluczają przeprowadzenie kontrolowanego badania klinicznego z użyciem dawek niższych niż 50 Gy, ale coraz szersze stosowanie radioterapii konformalnej 3D umożliwia kliniczną weryfikację

hipotezy Withersa i ocenę zależności „dawka-efekt” dla dawek niższych niż 50 Gy w relacji do redukcji częstości izolowanych wznów węzłowych.

Badania Rosenzweiga i wsp. [8], Chen i wsp. [9] jedynie pośrednio wskazują na możliwość istnienia takiej zależności. Dopiero duży liczbowo materiał NDRP, zgromadzony i opracowany przez Kępkę [5], stwarza możliwość szczegółowej oceny radiobiologicznej i klinicznej *incidental irradiation*.

Hipoteza Withersa [7]

Powszechnie jest znany fakt, że u części chorych w stopniu N0 na pewno ujawnią się przerzuty regionalne. Oznacza to, że już w momencie pierwszego badania chorych z tej grupy przerzuty są w stadium subklinicznym i takie depozyty zawierają od 10^0 do $10^{8,9}$ komórek, przyjmując liczbę 10^9 komórek za poziom wykrywalności klinicznej. Zgodnie z założeniem równomiernego rozkładu naturalnych logarytmów liczby komórek nowotworowych wśród węzłów chłonnych (pacjentów), odsetek węzłów zawierających 10^0 – 10^1 komórek, 10^1 – 10^2 , 10^2 – 10^3 , itd., powinien być podobny. Użycie logarytmu, zamiast bezwzględnej liczby komórek, wynika z wykładniczego charakteru ilościowej zależności „dawka-efekt” (jest to założenie, które klinicznie jest najbardziej racjonalne). Według tego założenia, szansa wyjałowienia guza (TCP), zawierającego (n) komórek nowotworowych, jest funkcją wykładniczą **liczby** komórek (x), przeżywających frakcjonowaną radioterapię ($TCP = e^{-x}$). Z kolei liczba (x) jest wypadkową wyjściowej liczby komórek (n) i frakcji przeżywającej (i) po podaniu (N) kolejnych dawek frakcyjnych

$$[x = (n) \cdot (i_N)]^{1*}.$$

A zatem, zakładając wykładniczy wzrost guza i kliniczną wykrywalność guza zawierającego 10^9 komórek, 11% węzłów z mikroogniskami raka będzie zawierało 10^0 – 10^1 komórek, kolejne 11% 10^1 – 10^2 , itd. aż do 10^9 .

W radiobiologii doświadczalnej stosowanym i użytecznym parametrem jest średnia efektywna dawka letalna ($_{eff}D_{50}$). Z kolei w badaniach klinicznych znacznie prostsze jest posługiwanie się dawką D_{10} . Jest to dawka, której skutkiem jest depopulacja komórek nowotworowych o jeden rząd (logarytm), co oznacza, że dawka D_{10} redukuje przeżycie do 10^{-1} wyjściowej populacji komórkowej. Dla raków powszechnie przyjęto wartość $D_{10}=7$ Gy. Tak więc zbiór węzłów chłonnych z ogniskiem subklinicznym, zawierającym 10^0 – 10^1 komórek, może być skutecznie wyjałowiony dawką 7 Gy. Podobnie wielokrotności dawki D_{10} , tj. 14, 21, 28 Gy, aż do 50 Gy, powinny skutkować wyjałowieniem depozytów zawierających 10^1 – 10^2 , 10^2 – 10^3 , 10^3 – 10^4 , itd. komórek. A zatem, kolejne wielokrotności $D_{10}=7$ Gy powinny eliminować ogniska przerzutowe w 1/9, 2/9, 3/9 ... aż do 7/9 (podanie dawki 49 Gy) regionalnych węzłów chłonnych. Ponieważ brak jest dotychczas metody oznaczenia wyjściowej liczby

* jeżeli $n = 10^9$ a $i_N = 10^{-10}$ to $TCP = e^{-10^9 \times 10^{-10}} = e^{-0.1} = 90\%$

komórek przerzutowych w ognisku subklinicznym, ilościowym miernikiem oddziaływania dawek poniżej 50 Gy może być wskaźnik redukcji częstości izolowanych wznów węzłowych. Jeżeli hipoteza Withersa jest klinicznie racjonalna, to powinny ją potwierdzić wyniki badania klinicznego. Wymaga to jednak dużej liczby węzłów chłonnych ze zdefiniowaną i zróżnicowaną dawką podprogową (<50 Gy). Opublikowane dotychczas badania kliniczne nie dysponowały materiałem klinicznym spełniającym taki warunek. Dopiero duży liczbowo materiał Kępki [5] stworzył możliwość wykorzystania go jako modelu w celu oceny potencjalnej skuteczności *incidental irradiation* i sprawdzenia hipotezy Withersa.

Materiał i metodyka

Skuteczność *incidental irradiation* (I-IR) w eliminacji izolowanych wznów węzłowych – Model Kępki

Przedmiotem analizy są stacje węzłów chłonnych wnek i śródpiersia u 220 chorych na NDRP, u których zastosowano trójwymiarową radioterapię konformalną. Charakterystykę materiału klinicznego i wyniki radioterapii konformalnej przedstawiła Kępka i wsp. w osobnych opracowaniach [5, 6, 10, 11].

Ocenie poddano 2596 stacji węzłów chłonnych, u których granice konturowano według klasyfikacji Mountain’a i Dresler’a [12], w oparciu o seryjne obrazowanie TK, posługując się Atlasem Uniwersytetu Michigan [13]. Łącznie uwzględniono 13 poziomów stacji węzłowych, włączając okolice nadobojczykowe [5]. Ponieważ u części chorych stosowano pełne lub ograniczone napromienianie elektywne (ENI), 1198 stacji węzłowych (46%) znajdowało się w obszarze ENI(+) i pozostałe 1398 poza tym obszarem ENI(-), a więc w zakresie I-IR (DIA). Dla każdej stacji węzłowej wyznaczono D_{min} , D_{mean} , V_{40} , a w przypadku izolowanej wznowy węzłowej (*isolated nodal recurrence* – INR) czas jej ujawnienia po zakończeniu leczenia. INR definiowano jako wznowę w zakresie stacji węzłowej wyjściowo wolnej od choroby, bez równoczesnego lub wcześniejszego stwierdzenia wznowy miejscowej. Obecność przerzutów odległych nie stanowiła kryterium wykluczenia z analizy. Średnia D_{min} w obszarze ENI(+) w węzłach wolnych od przerzutów przed leczeniem u chorych z miejscowo wyjałowionym guzem pierwotnym wynosiła 9-61 Gy i 2-26 Gy w zakresie I-IR (DIA). Dla oceny zależności „dawka-efekt” stwierdzenie INR wykorzystano jako jedyne kryterium. Ponieważ obserwacje po leczeniu obejmowały okres od 3 miesięcy do ponad 6 lat, oprócz analizy wszystkich danych, w kolejnych etapach analizy uwzględniono tylko te stacje, których okres obserwacji po leczeniu był równy lub dłuższy niż 12 miesięcy. Znamienność analizowanych zależności oznaczono testem – t, przyjmując za poziom istotności $p=0,05$. Redukcję częstości względnego ryzyka RR wystąpienia INR dla przedziału dawek wyższych (H) w stosunku do przedziału dawek niższych (L) obliczono w oparciu o wzór:

$$RR_H = (INR_L - INR_H) / INR_L,$$

w którym INR oznacza częstość wznów węzłowych po podaniu niższej (L) i wyższej (H) dawki.

Wyniki i dyskusja

Zależność „dawka-efekt” dla INR i dawek < 50 Gy

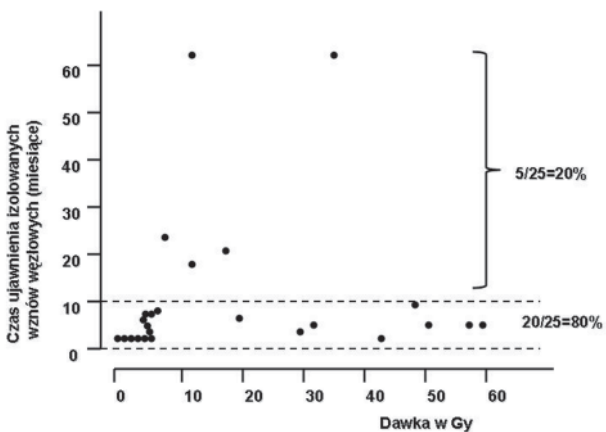
Izolowana wznowa węzłowa (INR) wystąpiła w 25 stacjach węzłowych ($25/2596 = 0,96\%$), z czego 18 INR (1,28%) wystąpiło w stacjach w obszarze DIA i 7 wznów (0,58%) w obszarze ENI(+). Biorąc pod uwagę okres obserwacji ≥ 12 miesięcy, wskaźnik częstości INR wyniósł odpowiednio 2,48% i 1,01%. Ta różnica jest znamienna statystycznie ($p=0,005$). Również znacząca była różnica w częstości INR w zależności od D_{min} (Tab. I). Podanie dawki wyższej od 45 Gy skutkowało z 56% zmniejszeniem ryzyka INR, w porównaniu do dawek niższych niż 45 Gy. Wyniki tego etapu analizy przemawiają na korzyść radioterapii elektywnej, pomimo krytycznej i miejscami nieuzasadnionej opinii niektórych autorów [1, 8, 9] (Tab. I).

Tab. I. Częstość izolowanych wznów węzłowych (INR) w zależności od obszaru napromieniania i dawki

Kryterium	INR (%)	RR – INR	(p)
Obszar RT			
I-IR (DIA)	18/726 = 2,48%		
ENI(+)	7/696 = 1,01%	0,59	0,005
D_{min}			
≤ 45 Gy	21/986 = 2,1%		
>45 Gy	4/433 = 0,92%	0,56	0,05

DIA – obszar dawek pominiętych (*incidental irradiation* – I-IR)
ENI – obszar radioterapii elektywnej
RR – redukcja ryzyka
 D_{min} – dawka minimalna w zakresie stacji węzłowej

Interesujący jest fakt wczesnego ujawnienia 80% INR w okresie 10 miesięcy po zakończeniu leczenia (Ryc. 2). Ponieważ INR ujawniły się zarówno w obszarze ENI(+), jak i poza nim (I-IR, DIA), oznacza to, że gene-



Ryc. 2. Czas ujawnienia izolowanych wznów węzłowych (INR) w funkcji dawki minimalnej (D_{min})

ralnie czas ujawnienia INR był zależny nie od podanej dawki, a raczej od wyjściowej liczby komórek przerzutowych. To z kolei sugeruje, że wyjściowa liczba komórek w subklinicznych ogniskach w węzłach, w których wystąpiło INR, była różna, ale zawsze wyższa niż 10^1 , 10^2 , 10^3 , itd., jeżeli podana dawka wynosiła odpowiednio 7, 14, 21 Gy,... itd. Nie można jednak wykluczyć wpływu osobniczych różnic w promieniowrażliwości komórek przerzutowych oraz różnic w kinetyce wzrostu i wielkości frakcji wzrostowej.

Analiza częstości INR w grupie 1422 stacji węzłowych z obserwacją >12 miesięcy po leczeniu, w kolejnych przedziałach dawek 5 ± 5 Gy, 15 ± 5 Gy, 30 ± 5 Gy, 40 ± 5 Gy, 50 ± 5 Gy [tzn. 0-10 Gy, 10-20 Gy, 25-35 Gy, 35-45 Gy, 45- 55 Gy] do >56 Gy wykazała zależność między częstością INR i wartością dawki, również w zakresie I-IR (DIA), a więc poniżej 45 Gy (Tab. II). Stwierdzono, że wskaźnik RR dla przedziałów dawek od 5 ± 5 Gy do 40 ± 5 Gy wzrasta z 12% do 76% ($p=0,005$). Tak więc pomimo, że częstość INR jest generalnie niska, a prawdopodobieństwo wyjałowienia stacji węzłowej jest wysokie, np. 90%, to i tak nawet niskie dawki *incidental irradiation* w obszarze DIA mogą dodatkowo wyeliminować niektóre ogniska mikroprzerzutów. Przyjmując na przykład 90% szansę wyjałowienia węzłowych ognisk przerzutowych, dawka 30 ± 5 Gy, dla której oznaczony wskaźnik RR wynosi 0,43 (Tab. II), może skutkować wzrostem prawdopodobieństwa wyjałowienia do 94,3% [$(100\%-90\%) \times 0,43 = 4,3\%$].

W oparciu o uzyskane wyniki wyznaczono krzywą zależności „dawka-efekt” (Ryc. 3) i porównano ją z teoretycznymi krzywymi Withersa. Przebieg i stopień nachylenia obu krzywych jest porównywalny, chociaż krzywa dla INR niedrobnokomórkowego raka płuca jest nieznacznie przesunięta w przedział wyższych dawek. Generalnie dane Kępki przemawiają za kliniczną wiarygodnością hipotezy Withersa. Krzywa „dawka-efekt”, wyznaczona dla redukcji częstości izolowanych wznów

Tab. II. Częstość izolowanych wznów węzłowych (INR) i wskaźniki redukcji ryzyka (RR) INR w zależności od przedziału dawek minimalnych ($D_{\min}$) w grupie 1422 stacji węzłowych z obserwacją ≥ 12 miesięcy (n.s. – nieznamienność statystyczna)

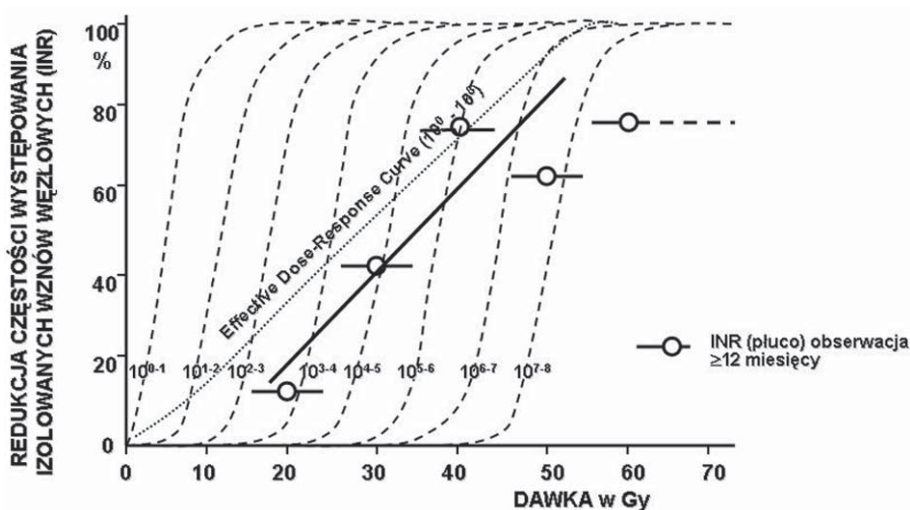
Przedziały $D_{\min}$	Częstość INR (%)	RR w odniesieniu do (a)	(p)
DIA (I-IR):			
a. 5 ± 5 Gy	13/439 = 2,96%	-	
b. 15 ± 5 Gy	4/153 = 2,61%	0,12	n.s.
c. 30 ± 5 Gy	2/118 = 1,69%	0,43	n.s.
d. 40 ± 5 Gy	2/279 = 0,72%	0,76	0,005
ENI(+)			
e. 50 ± 5 Gy	3/285 = 1,05%	0,64	0,05
f. ≥ 56 Gy	1/148 = 0,68%	0,77	0,05

DIA – obszar dawek pominiętych (*incidental irradiation* – I-IR)

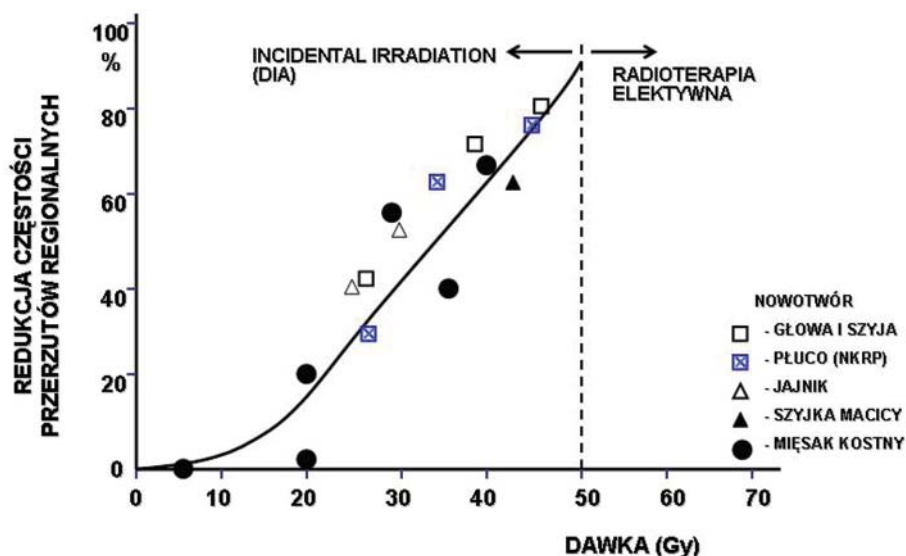
ENI – obszar radioterapii elektywnej

węzłowych, jest mniej podprogowa i bardziej nachylona w stosunku do współrzędnej dawki niż zbiór teoretycznych krzywych, opisujących ogniska przerzutowe, jednolodne pod względem liczby komórek. Taki przebieg krzywej „dawka-efekt” przemawia za dużą niejednorodnością w zakresie liczebności komórkowej ognisk subklinicznych i ich odpowiedzi na napromienianie. Nie można również wykluczyć niejednorodności w zakresie ich frakcji wzrostowej, stopnia utlenowania i wewnątrzkomórkowej promieniowrażliwości.

Wykorzystane w aktualnej analizie dawki $D_{\min}$ mogą budzić wątpliwości, ponieważ zakres zmienności dawki w zakresie DIA jest szeroki, co przy stałej liczbie frakcji skutkuje dużą zmiennością dawki frakcyjnej. Tak więc całkowite dawki biologiczne również mogą być różne od dawek fizycznych. Nie sposób rozstrzygnąć tej wątpliwości, ponieważ wiarygodność modelu liniowo-kwadratowego dla niskich dawek nie została sprawdzona



Ryc. 3. Zależność redukcji częstości izolowanych wznów węzłowych w raku płuca w funkcji dawki ($D_{\min}$) (zbiór linii przerywanych i krzywej wypadkowej pochodzą z modelu Withersa [7, 14] i ilustrują teoretyczną zależność „dawka-efekt” dla różnej wyjściowej liczby komórek w ogniskach subklinicznych i dawek w przedziale 0-50 Gy)



Ryc. 4. Rozkład wskaźnika redukcji ryzyka wznowy ogniska subklinicznego w funkcji dawki i średnia krzywa „dawka-efekt” dla zbiorów danych węzłowych ognisk przerzutowych różnych typów nowotworów, pochodzących z publikacji Suwińskiego [14, 15], Withersa [7] i Kępki [5]

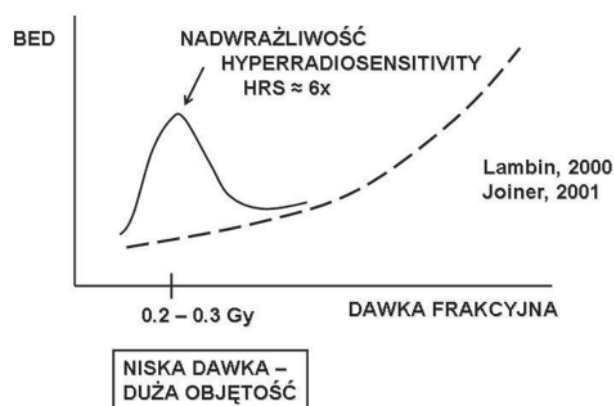
i teoretycznie jest kwestionowana. Niezależnie jednak od dyskusji nad wyborem wartości dawki referencyjnej pozostaje zachowana tendencja wzrostu RR w miarę zwiększenia dawki, również w przedziałach dawek poniżej 50 Gy. Krzywa „dawka-efekt” na Rycinie 2. wskazuje, że kolejne wielokrotności D_{10} , np. 14, 21, 28 Gy,... itd. skutecznie eliminują ogniska subkliniczne w węzłach chłonnych, jeżeli liczba zdeponowanych w nich komórek przerzutowych jest niższa od odpowiednio 10^2 , 10^3 , 10^4 ,... itd. Ponieważ potencjał powstawania mikroognisk przerzutowych jest funkcją naturalnego logarytmu objętości ogniska guza pierwotnego, to w konsekwencji skuteczność niskich dawek w zakresie DIA może być większa we wczesnym niż w zaawansowanym stadium NDRP. Uzyskane wyniki skłaniają do praktycznie ważnej sugestii, że obszary dawek niższych od 50 Gy, poza granicami PTV, które dotychczas umykały uwadze leczących, powinny stać się obiektem równie wnikliwego zainteresowania.

Badania Suwińskiego [14, 15] nad redukcją ryzyka ujawnienia przerzutów w mózgu u chorych na drobno-komórkowego raka płuca w wyniku profilaktycznego napromieniania, jak również badania tego autora nad redukcją przerzutów w węzłach chłonnych miednicy małej w wyniku przedoperacyjnej radioterapii u chorych na raka odbytnicy oraz innych nowotworów wskazują, że fenomen zależności „dawka-efekt” dla dawek poniżej 50 Gy, tj. w zakresie *incidental irradiation* nie ogranicza się tylko do NDRP, ale dotyczy również radioterapii złośliwych nowotworów nabłonkowych o odmiennej lokalizacji. Punkty wyznaczające zależność „RR-dawka” na Rycinie 4. pochodzą z trzech różnych zbiorów danych klinicznych i wykazują niewielki rozrzut, wynikający prawdopodobnie z różnic dozymetrycznych i wyboru przez autorów różnych dawek referencyjnych. Pomimo tych różnic pozwalają na wyznaczenie jednej krzywej „dawka-efekt”, reprezentującej histologicznie różne subkliniczne

ogniska nowotworowe i zakres dawek poniżej 50 Gy jest graficzną ilustracją potencjału terapeutycznego *incidental irradiation*.

Obszar LDV (bardzo niskich dawek)

O ile I-IR (DIA) może być źródłem dodatkowego (dotychczas nie docenianego) zysku terapeutycznego, o tyle LDV może być obszarem nieprzewidzianego niebezpieczeństwa. W 2000 r. Joiner [16] zwrócił uwagę na fenomen nadwrażliwości na dawki w przedziale 0,2-0,5 Gy (Ryc. 5). Chociaż te obserwacje pochodzą z badań doświadczalnych na hodowlach komórkowych, to sygnał nieprzewidzianego „skoku” skuteczności dawek biologicznych w zakresie tak niskich dawek frakcyjnych jest wprawdzie zaskakujący, ale klinicznie nie do zlekceważenia. Wartość doświadczalnie obliczonego wskaźnika nadwrażliwości (*HyperRadioSensitivity*) $HRS \approx 6$ oznacza, że np. podanie 35 dawek frakcyjnych o wartości 0,4 Gy (fizyczna całkowita dawka = 14 Gy) nie budzi zaniepokojenia radioterapeuty, ale biorąc pod uwagę wskaźnik



Ryc. 5. Zależność efektywnej dawki biologicznej w funkcji dawki frakcyjnej (wg Joinera [16]), BED – dawka efektywna biologicznie

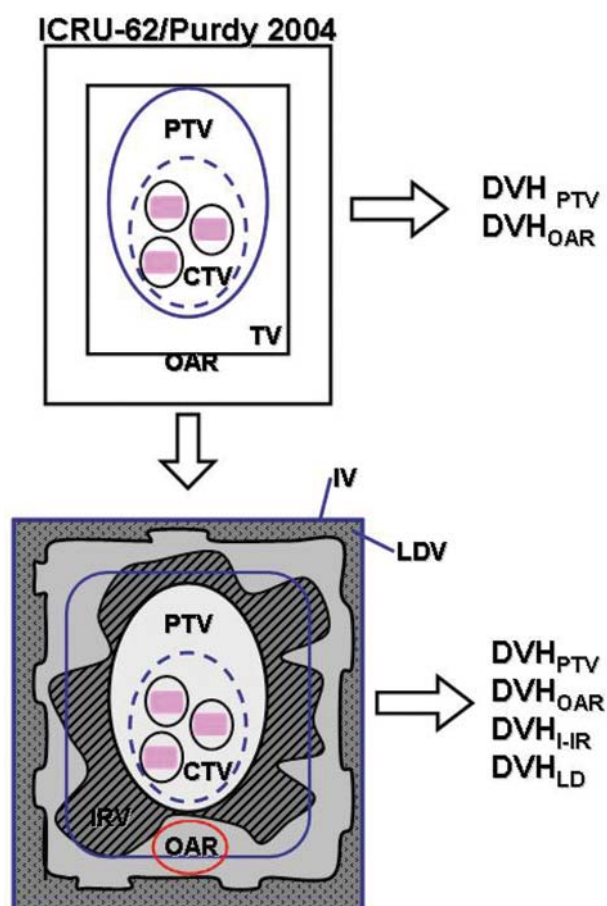
$HRS \approx 6$, nie można wykluczyć, że jej skutek biologiczny może odpowiadać podaniu 84 Gy (6×14 Gy). Jeżeli dawka tolerancji dla obszaru objętego taką dawką wynosi 70 Gy, to skutek biologiczny w postaci poważnych uszkodzeń popromiennych (np. rozległych zwłóknień) może ujawnić się nawet z bardzo dużym opóźnieniem, ponieważ wartość dawki frakcyjnej jest bardzo niska. Jest to tzw. efekt „niskiej dawki w dużej objętości” (*low dose in a large volume*). Nie można wykluczyć, że takie niebezpieczeństwo może nieodłącznie towarzyszyć radioterapii konformalnej, w której stosowanie kilku wiązek promieniowania wiąże się ze znaczącym spadkiem dawki (a więc i dawki frakcyjnej) w „wylotowym” obszarze dawek poniżej 15 Gy (LDV). Objętość tego obszaru jest stosunkowo prosta do oznaczenia ze wzoru:

$$LDV = IV_T - IV_{>15Gy}$$

w którym IV_T oznacza łączną objętość napromienianą i $IV_{>15Gy}$ tę jej część, w której rozkład dawek przekracza 15 Gy. Objętość LDV należałoby zatem uznać jako obszar potencjalnego ryzyka opóźnionego odczynu popromiennego, głównie w podskórnej tkance łącznej, jeżeli odpowiednia dawka tolerancji $TD_{50/5}$ (50% ryzyko w okresie 5 lat) wynosi 60-70 Gy lub mniej. Wzrost LDV obserwowany przy zastosowaniu technik konformalnych i IMRT jest związany dodatkowo ze wzrostem ryzyka powstawania wydrukowanych promieniowaniem nowotworów nabłonkowych [17].

Podsumowanie

Wykazana zależność „dawka-efekt” dla dawek poniżej 50 Gy, tj. w zakresie *incidental irradiation* oraz prawdopodobne ryzyko opóźnionych w czasie późnych powikłań w obszarze bardzo niskich dawek wskazuje na dwa przeciwstawne, możliwe skutki kliniczne *incidental irradiation* w obszarze DIA, których nie należy ignorować. Z jednej strony można oczekiwać wzrostu zysku terapeutycznego, związanego z możliwością wyjałowienia części mikroognisk przerzutowych w regionalnych węzłach chłonnych, z drugiej natomiast nie można wykluczyć ryzyka późnych powikłań w obszarze, w którym się ich nie spodziewamy. Ponieważ brak jest dotychczas metody umożliwiającej ilościowe oznaczenie wyjściowej liczebności depozytów komórek przerzutowych w węzłach chłonnych, skuteczność *incidental irradiation* można ocenić *ex post* jedynie pośrednio, oznaczając redukcję częstości izolowanych wznów węzłowych. Niekorzystny skutek bardzo niskich dawek jest natomiast niemożliwy do przewidzenia i do uniknięcia, jeżeli takie zagrożenie istnieje. Można go jedynie ocenić, oznaczając obszar LDV w trakcie planowania radioterapii i w długookresowych badaniach kontrolnych, i nie pomijając wnikliwej obserwacji obszarów LDV. A zatem, radioterapia konformalna wymaga nie tylko koncentracji uwagi leczonego na dwóch obecnie obowiązujących obszarach tarczowych, tj. guza nowotworowego i krytycznych narządów zdrowych, ale również analizy rozkładu *incidental irradiation* w DIA, dotychczas



Ryc. 6. Schemat obszarów zainteresowania wg raportu ICRU-62, zmodyfikowany o obszary *incidental irradiation* (CTV, PTV – obszar guza pierwotnego z marginesami uwzględniającymi ruchomość oddechową, OAR – obszar krytycznego narządu zdrowego; IRV – obszar *incidental irradiation*, LDV – obszar niskich dawek <15 Gy, IV – całkowity obszar napromieniany; DVH – graficzne rozkłady dawki w objętości wyżej wymienionych obszarów)

pomijanym obszarze poza PTV i w obszarze bardzo niskich dawek.

W oznaczeniu odpowiednich obszarów tarczowych nadal obowiązują kryteria i zalecenia raportu ICRU-62. W 2004 r. zostały one uzupełnione przez Purdy [18] o kryteria wyznaczenia PTV z uwzględnieniem oddechowej ruchomości pierwotnego guza nowotworowego. Aktualne wyniki stanowią podstawę dla propozycji weryfikacji kategoryzacji i kryteriów wyznaczenia obszarów zainteresowania o DIA i LDV (Ryc. 6) oraz uwzględnienia w planowaniu radioterapii rozkładu dawki w objętości (DVH) dla tych obszarów. Za racjonalną należy również uznać potrzebę raportowania wielkości tych obszarów i odpowiadających im rozkładów dawek.

Prof. dr hab. med. Bogusław Maciejewski
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach
Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-101 Gliwice
e-mail: bmaciejewski@io.gliwice.pl

Piśmiennictwo

1. Emami B, Mirkovic N, Scott C i wsp. The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: An analysis of RTOG data. *Lung Cancer* 2003; 41: 207-14.
2. Senan S, Burgers S, Samson MJ i wsp. Can elective nodal irradiation be omitted in stage III non-small-cell lung cancer? Analysis of recurrences in a phase II study of induction chemotherapy and involved-field radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 999-1006.
3. Jeremic B. Incidental irradiation of nodal regions at risk during limited-field radiotherapy (RT) in dose-escalation studies in nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Enough to convert no-elective into elective nodal irradiation (ENI)? *Radiother Oncol* 2004; 71: 123-5.
4. Jeremic B. Low incidence of isolated nodal failures after involved-field radiation therapy for non-small-cell lung cancer: blinded by the light? *J Clin Oncol* 2007; 35: 5543-5.
5. Kępka L. Zbadanie częstości i przyczyn niepowodzeń w klatce piersiowej po trójwymiarowej konformalnej radioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. (Rozprawa habilitacyjna). Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; 2006.
6. Kępka L, Bujko K, Żółciak-Siwińska A. Risk of isolated nodal failure for non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with the elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) techniques. *Acta Oncol* 2008; 47: 95-103.
7. Withers H.R, Peters LJ, Taylor JMG. Dose response relationship for radiation therapy of subclinical disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 353-9.
8. Rosenzweig KE, Sim SE, Michalczak B. i wsp. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 681-5.
9. Chen MC, Hayman JA, Ten Haken RK i wsp. Long-term results of high-dose conformal radiotherapy for patients with medically inoperable T1-3N0 non small-cell lung cancer: Is low incidence of regional failure due to incidental nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 120-6.
10. Kępka L, Fijuth J, Bujko K i wsp. Conformal radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) to the dose of 70-74 Gy with or without elective nodal irradiation (ENI). Results and patterns of failures. *Nowotwory J Oncol* 2004; 54: 342-6.
11. Kępka L, Fijuth J, Zawadzka A i wsp. Accelerated radiotherapy (art.) for locally advanced NSCLC; significance of bulky disease? *Radiother Oncol* 2002; 64S: 254.
12. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718-23.
13. Chapet O, Kong FM, Quint LE i wsp. CF based definition of thoracic lymph node stations: an atlas from the University of Michigan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 170-8.
14. Withers HR, Suwiński R. Radiation dose response for subclinical metastases. *Radiat Oncol* 1998; 3: 1-6.
15. Suwiński R, Taylor JMG, Withers HR. Rapid growth of microscopic rectal cancer as a determinant of response to preoperative mediation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1-9.
16. Joiner MC. Models of radiation hilling. W: Steel GG. *Basic Clinical Radiobiology*. Arnold & Oxford Univ. Press, Inc. 2001: 52-7.
17. Hall EJ, Wu CS. Radiation induced second cancer: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 83-8.
18. International Commission on Radiation Units and Measurements. International ICRU Report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. (Supplement to ICRU Report 50). ICRU, Bethesda, 1999.
19. Purdy JA. Current ICRU definitions of volumes: limitations and future direction. *Semin Radiat Oncol* 2004; 14: 27-40.

Otrzymano: 28 marca 2008 r.

Przyjęto do druku: 4 lipca 2008 r.