

Artykuł na zaproszenie Redakcji • Invited article**Radioterapia 4-D w praktyce klinicznej: wykorzystanie radiochirurgii stereotaktycznej z bramkowaniem u chorych z nowotworowym guzem płuca**

Rafał Suwiński¹, Krzysztof Ślosarek², Roman Rutkowski²,
Aleksandra Grządziel², Ariel Kowalski²

Wysoka skuteczność miejscowa i zadowalająca tolerancja radiochirurgii guzów wewnątrzczaszkowych stanowiła przesłankę dla podjęcia podobnych prób leczenia w pozaczaszkowych lokalizacjach nowotworów. Pozaczaszkowa radiochirurgia stereotaktyczna jest obecnie stosowana najczęściej w leczeniu chorych z nowotworowym guzem płuca (niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu zaawansowania T1-2N0, pojedyncze przerzuty do płuc, nieoperacyjna wznowa miejscowa raka płuca). Dotychczas istotnym problemem była ruchomość oddechowa guza i otaczających go tkanek zdrowych, zwłaszcza w przypadku guzów zlokalizowanych w dolnym płacie płuca. W pracy przedstawiono przykład zastosowania radiochirurgii 4D z bramkowaniem, tj. leczenia, w którym napromienianie ograniczone jest do wybranej fazy oddechowej. Bramkowanie pozwala na zwiększenie jednorodności rozkładu dawki promieniowania w objętości tarczowej przy równoczesnym zmniejszeniu objętości napromienianych tkanek zdrowych. Przegląd piśmiennictwa dotyczącego zastosowań radiochirurgii stereotaktycznej z bramkowaniem u chorych z guzem płuca wskazuje, że metoda ta może być uznana za jedną z najszybciej rozwijających się i najbardziej obiecujących nowych technik radioterapii. W przypadku pierwotnego raka płuca we wczesnym zaawansowaniu miejscowym odsetki wyleczeń sięgają 80-95% przy niewielkim ryzyku powikłań.

Implementing 4D radiotherapy into clinical practice: the applications of respiratory gated stereotactic radiosurgery for lung tumors

The established efficacy and good tolerance of radiosurgery for intracranial tumors has led to similar attempts for extracranial lesions. Extracranial stereotactic radiosurgery is most frequently used for lung tumors (non-small-cell lung cancer in stages T1-2N0, solitary lung metastases, the recurrence of lung cancer within irradiated volume). By far, a respiratory mobility of the tumor and surrounding normal tissues appeared to be a considerable obstacle, particularly in radiosurgery of tumors located in the lower lobe of the lung. The present report describes clinical applications of respiratory gated 4D stereotactic radiosurgery for lung tumors. Gating allows not only for an improved isodose coverage of the tumor; but also for the enhanced sparing of the normal tissue. A review of the published studies suggest that respiratory gated stereotactic radiosurgery for lung tumor turned, over the last few years, as one of the most rapidly growing and most successful novel radiation treatment techniques. The control rates in early-stage primary lung cancer range from 80% to 95%, with minimal normal tissue toxicity.

Słowa kluczowe: rak płuca, radioterapia stereotaktyczna, bramkowanie

Key words: lung cancer, stereotactic radiosurgery, gating

Wstęp

W ostatnich latach obserwujemy ogromny postęp techniczny dotyczący metod obrazowania guzów nowotworowych, precyzji napromieniania, doskonalenia sposobów unieruchomienia chorego i weryfikacji fizycznych parametrów leczenia. Nowe metody leczenia pozwalają w wielu sytuacjach klinicznych to na niemal całkowite wyłączenie tkanek zdrowych z objętości, w której plano-

wane jest podanie wysokiej dawki promieniowania. Do najbardziej zaawansowanych technik leczenia promieniami zaliczyć można radiochirurgię stereotaktyczną, w której dawki całkowite i frakcyjne są wysokie, co pociąga za sobą konieczność uzyskania szczególnie ostrego gradientu dawki pomiędzy guzem nowotworowym a tkanką zdrową.

Liczne doniesienia o wysokiej skuteczności miejscowej radiochirurgii stereotaktycznej w leczeniu chorych z guzami wewnątrzczaszkowymi spowodowały, że podjęto analogiczne próby w innych lokalizacjach, w tym zwłaszcza u chorych z nowotworowym guzem płuca [1-5]. Za standard postępowania w przypadku chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stopniu zaawansowania miejscowego oraz w przypadku

¹ Zakład Radioterapii

² Zakład Planowania Leczenia
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Gliwicach

chorych z pojedynczymi przerzutami do płuc uznaje się powszechnie chirurgiczne wycięcie guza. Wyodrębnić jednak można stosunkowo dużą podgrupę chorych, u których leczenie chirurgiczne nie może być zastosowane (np. brak zgody chorego na zabieg operacyjny) lub wiąże się z wysokim ryzykiem operacyjnym z powodu schorzeń współistniejących (przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność krążenia, powikłania cukrzycowe). Konwencjonalnie frakcjonowana radioterapia wykazuje u tych chorych mierną skuteczność miejscową. Konieczność podania ponad 30 frakcji napromieniowań powoduje zarazem, że chorzy obarczeni schorzeniami internistycznymi nie są często w stanie sprostać trudom leczenia trwającego 6-7 tygodni.

Poważną przeszkodą w radiochirurgii u chorych z nowotworowym guzem płuca była dotychczas ruchomość oddechowa obszaru tarczowego, co pociągało za sobą konieczność włączenia do objętości napromieniowanej stosunkowo szerokiego marginesu tkanki zdrowej. W aktualnej pracy przedstawiono przykład zastosowania radiochirurgii z bramkowaniem u chorego z guzem płuca, leczonego w Gliwicach. Radioterapia stereotaktyczna z bramkowaniem, której planowanie i realizacja uwzględnia nie tylko 3 wymiary przestrzenne guza (3D), lecz również jego ruchomość w trakcie napromieniania, określana jest często w piśmiennictwie jako czterowymiarowa (4D) [6].

Technika napromieniowań

Kwalifikacja chorych do leczenia

Napromienianie stereotaktyczne z bramkowaniem wymaga znacznego zaangażowania czasowego chorego i personelu. Z tego powodu chory przygotowujący do leczenia musi być w zadowalającym stanie ogólnym, a sytuacja kliniczna budzić nadzieję, że wyleczenie miejscowe przyczyni się do wydłużenia całkowitego przeżycia chorego.

W aktualnej pracy wykorzystaliśmy zdjęcia wykonane w trakcie planowania leczenia chorego na raka gruczołowego płuca. U chorego wykryto obwodowo położony guz nowotworowy w dolnym płacie płuca prawego i dwa niewielkie ogniska przerzutowe w mózgu. Nie stwierdzono innych cech rozsiewu. Po radiochirurgii stereotaktycznej na obszar ognisk przerzutowych w mózgu stan ogólny chorego był zadowalający, lecz sytuacja kliniczna i przewlekłe schorzenia internistyczne chorego nie uzasadniały chirurgicznego wycięcia ogniska pierwotnego w płucu.

Ponieważ obwodowo położony guz płuca nie wydawał się istotnie przyczyniać do pogorszenia parametrów oddechowych, wskazania do radioterapii paliatywnej były wątpliwe. Podobnie kwalifikacja do „radykalnej” frakcjonowanej radioterapii budziłyby wątpliwości, z uwagi na niekorzystną relację pomiędzy prognozowanym czasem przeżycia chorego z rozsianym nowotworem a całkowitym czasem leczenia (ponad 7 tygodni). Biorąc pod uwagę dużą ruchomość oddechową guza położonego w dolnym płacie płuca, uznaliśmy, że u chorego uzasadnione jest przeprowadzenie radiochirurgii stereotaktycznej z bramkowaniem.

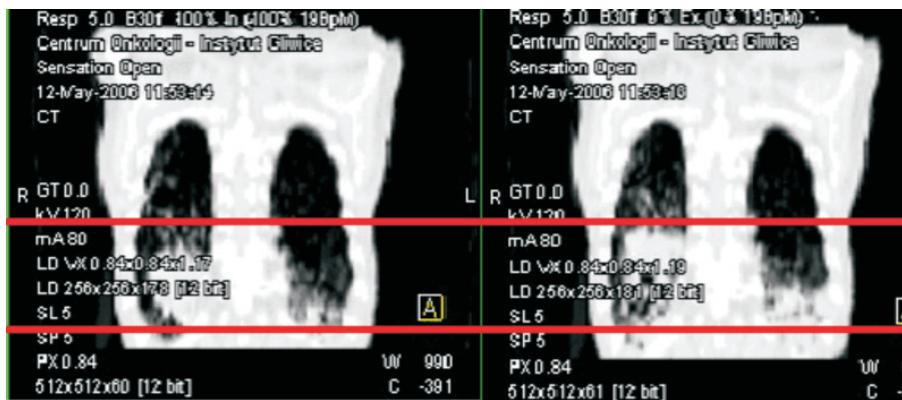
Planowanie leczenia z bramkowaniem

Chorego unieruchomiono w materacu próżniowym w ułożeniu na plecach z przedramionami uniesionymi nad głowę. Aby poprawić odtwarzalność ułożenia chorego, naniesiono znaczniki na materacu i, odpowiednio, na jego skórze. Wykorzystując symulator napromieniowań, wyznaczono izocentrum i zaznaczono projekcję tego izocentrum na skórze chorego.

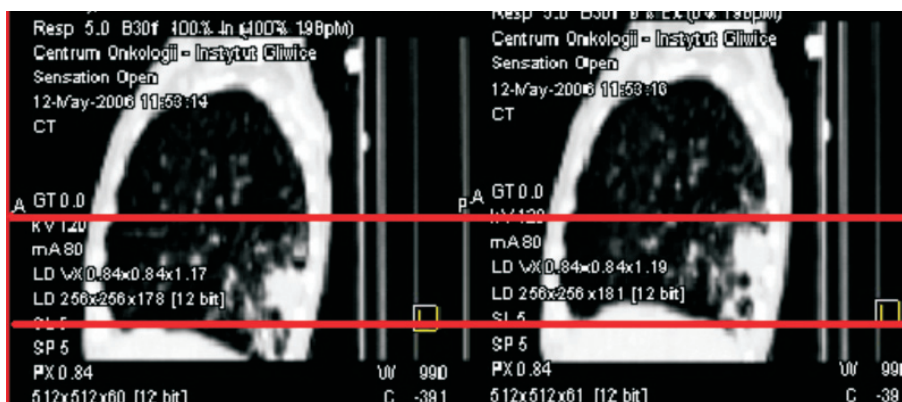
Przed wykonaniem tomografii zapięto w nadbrzuszu pas z czujnikami pozwalającymi na rejestrację fazy oddechowej (Ryc. 1). Skanowanie na tomografii komputerowej dla planowania leczenia z bramkowaniem powinno objąć przynajmniej jeden pełen cykl oddechowy (wdech – wydech). Pozwala to na zrekonstruowanie ruchów



Ryc. 1. Unieruchomienie chorego w materacu próżniowym. Pas założony w nadbrzuszu umożliwia rejestrację fazy oddechowej w trakcie tomografii



Ryc. 2a



Ryc. 2b

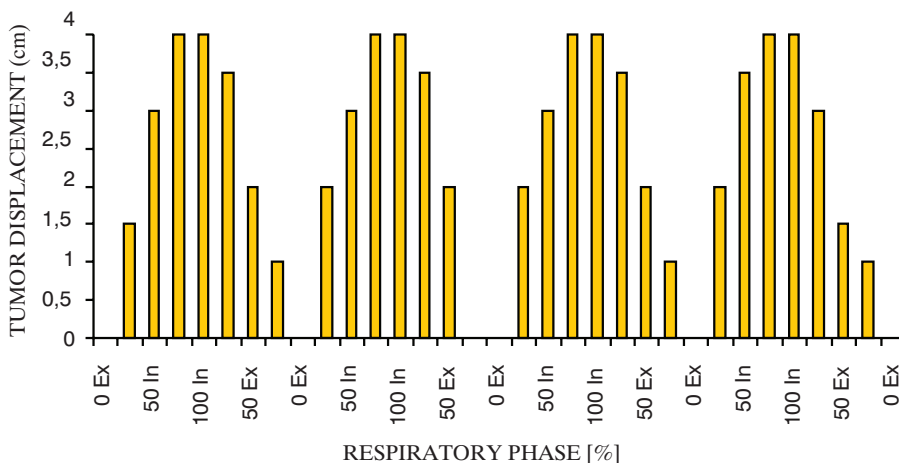
Ryc. 2. Obrazy tomograficzne guza w skrajnych fazach oddechowych (Siemens): wdech (obrazy po stronie lewej), wydech (obrazy po stronie prawej). Czerwona linia oznacza zakres ruchomości oddechowej guza w czasie całego cyklu oddechowego.
 a) przekrój poprzeczny (panel górny)
 b) przekrój strzałkowy (panel dolny)

oddechowych guza i tkanek zdrowych w czasie pełnego cyklu (Ryc. 2).

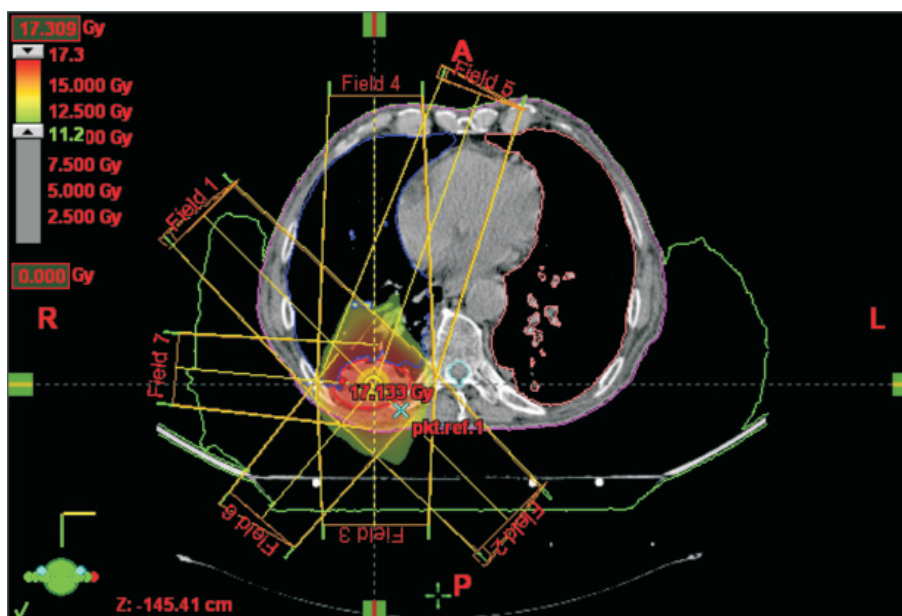
W omawianym przykładzie wybrano do planowania leczenia i napromieniania „bramkę” odpowiadającą 20% pełnego cyklu oddechowego. Do bramkowania zdecydowano się wybrać końcową fazę wydechu, gdyż w tej części

cyklu oddechowego ruchy oddechowe guza i narządów wewnętrznych klatki piersiowej są stosunkowo niewielkie (Ryc. 3).

Obszar tarczowy (GTV) okonturowano, używając tylko tych skanów, które odpowiadały fazie cyklu oddechowego wybranej do bramkowania. Analogicznie, margi-



Ryc. 3. Ruchomość oddechowa guza w czasie czterech cykli oddechowych. Wykres ilustruje, że ruchomość guza jest relatywnie najmniejsza w fazie wydechu (0 Ex). Margines 1,0 cm (0,5 cm powyżej i 0,5 cm poniżej guza) jest wystarczający aby kompensować ruchomość oddechową guza w fazie wybranej do bramkowania, która obejmuje 20% całego cyklu oddechowego, w pobliżu maksimum wydechu (0 Ex)



Ryc. 4. Plan leczenia zakłada zastosowanie 6 konformalnych wiązek niekoplanarnych, co pozwala na uzyskanie optymalnego rozkładu izodozowego w obszarze tarczowym, przy jednoczesnym oszczędzeniu narządów krytycznych. Skany CT wybrane do planowania odpowiadają fazie oddechowej w której prowadzone będzie bramkowanie

nes tkanek zdrowych, który znalazł się w obszarze planowanego napromieniania (PTV) był wyznaczony indywidualnie na podstawie pomiarów ruchów oddechowych guza i tkanek zdrowych w fazie wybranej do bramkowania. W omawianym przypadku „bramka” obejmowała tylko 20% całego cyklu oddechowego i wystarczający okazał

się margines wertykalny 1 cm (5 mm góra plus 5 mm dół, Ryc. 3). Wykorzystano 6 wiązek niekoplanarnych (tj. położonych w różnych płaszczyznach, lecz mających wspólne izocentrum), co pozwoliło na niemal całkowite wyłączenie rdzenia kręgowego z napromienianej objęto-



Ryc. 5. Chory w pozycji terapeutycznej. Promieniowanie podczerwone emitowane przez iluminator jest odbijane przez znaczniki przymocowane do plastikowego prostopadłościanu, który umieszczony jest w nadbrzuszu chorego. Pozwala to na rejestrację fazy oddechowej przez kamerę. Sygnał z kamery umożliwia bramkowanie, tj. włączenie wiązki promieniowania tylko w wybranej fazie oddechowej



Ryc. 6. Prostopadłościan plastikowy z dwoma markerami odbłaskowymi wykorzystywanymi w celu rejestracji ruchów oddechowych podczas symulacji i napromieniania. Prostopadłościan umocowywany jest w nadbrzuszu chorego przy pomocy plastra

ści (Ryc. 4). Zaplanowano podanie trzech frakcji 16 Gy w czasie 6 tygodni do łącznej dawki 48 Gy.

Techniczne warunki napromieniania zweryfikowano przed leczeniem na symulatorze posiadającym system zapisu fazy oddechowej. Rejestracja fazy oddechowej jest istotna dla prawidłowej symulacji napromieniania z bramkowaniem, gdyż pozwala na porównanie pozycji guza i tkanek zdrowych przewidzianej przez system planowania leczenia dla wybranej fazy oddechowej, z pozycją rzeczywistą zarejestrowaną w trakcie symulacji.

Napromienianie z bramkowaniem

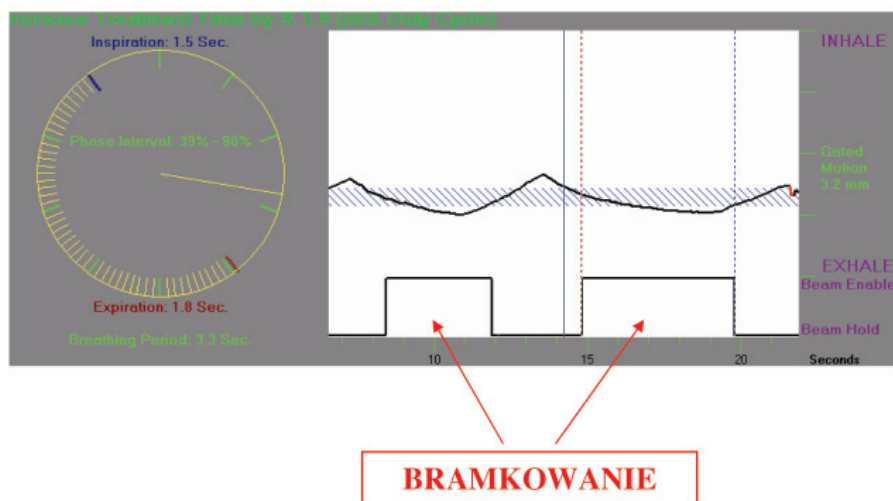
Chory układany jest na stole terapeutycznym przyspieszacza liniowego we wcześniej przygotowanym materacu próżniowym (Ryc. 5). Oprzyrządowanie służące do rejestracji fazy oddechowej w trakcie napromieniania składa się z wykonanego z lekkiego tworzywa prostopadłościanu, do którego przymocowano dwa markery odbłaskowe



Ryc. 7. Kamera wykorzystująca promieniowanie podczerwone dla rejestracji ruchów markerów odbłaskowych (system bramkowania Variana)

(Ryc. 6). Podobnie jak w przypadku pasa używanego do zapisu fazy oddechowej w trakcie tomografii, prostopadłościan z markerami odbłaskowymi umieszczany jest w najbardziej ruchomej oddechowo części nadbrzusza. Markery na prostopadłościanie odbijają promieniowanie podczerwone wytwarzane przez iluminator, a ich ruch w trakcie cyklu oddechowego rejestrowany jest przez kamerę (Ryc. 7). Sygnał rejestrowany przez kamerę pozwala na włączenie wiązki promieniowania wytwarzanej przez przyspieszacz tylko w wybranej fazie oddechowej (Ryc. 8).

Przed rozpoczęciem napromieniania dokonywana jest weryfikacja precyzji ułożenia chorego poprzez porównanie zdjęcia portalowego z przyspieszacza z ana-



Ryc. 8. Monitorowanie ruchów oddechowych w czasie symulacji i napromieniania z bramkowaniem. Wiązka promieniowania jest włączona tylko w ściśle określonej części całego cyklu oddechowego

logicznym obrazem wytworzonym przez system planowania leczenia. Portal wykonywany jest w fazie oddechowej wybranej do bramkowania. W przypadku niezgodności pomiędzy zdjęciem portalowym a obrazem z systemu planowania leczenia można dokonać korekty ułożenia chorego. Weryfikacja precyzji ułożenia chorego w oparciu o zdjęcia portalowe pozwala na wyeliminowanie większości błędów jakie mogą powstać w trakcie planowania leczenia i podczas układania chorego w pozycji terapeutycznej.

Ponieważ wiązka promieniowania włączana jest tylko w wybranej fazie oddechowej podanie zaplanowanej dawki promieniowania zabiera więcej czasu niż w przypadku napromieniania bez bramkowania. W omawianym przypadku ułożenie chorego w pozycji terapeutycznej, weryfikacja precyzji napromieniania poprzez wykonanie zdjęć portalowych i podanie frakcji 16 Gy zajęło ponad 1 godzinę.

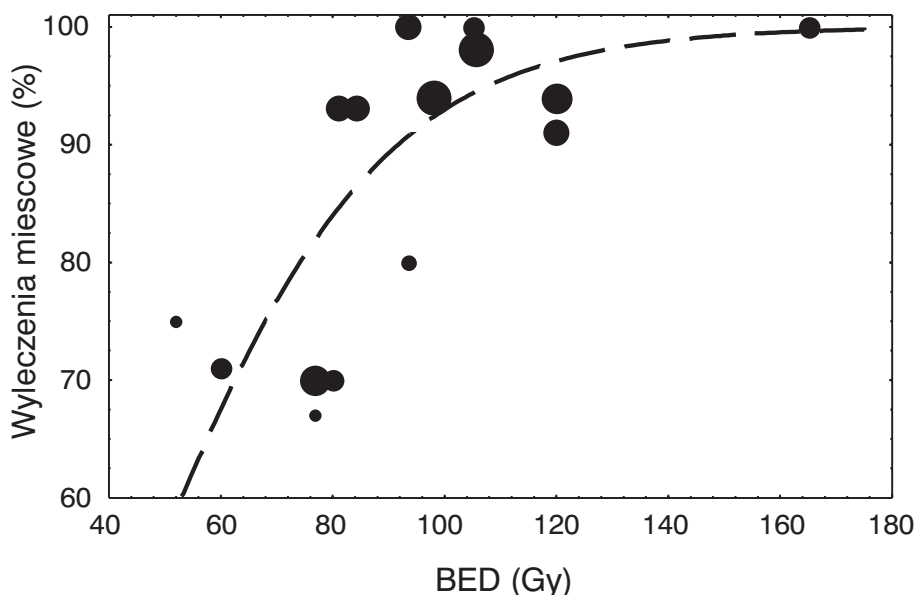
Publikacje dotyczące radiochirurgii u chorych z nowotworowym guzem płuca

Zastosowania radiochirurgii u chorych z guzem płuca w Gliwicach

Stereotaktyczną radiochirurgię pozaczaszkową rozpoczęto stosować w Gliwicach w 2003 roku. W 2005 roku ukazała się publikacja dotycząca wstępnych doświadczeń własnych w tym zakresie [5]. Wczesna ocena tolerancji i skuteczności miejscowej pozaczaszkowej radiochirurgii i radioabłacji stereotaktycznej u chorych z nowotworowym guzem płuca obejmowała grupę 35 chorych (13 z pierwotnym rakiem płuca, 13 z przerzutami do płuca, 9 ze wznową raka płuca). Stosowano dawki 8-20 Gy podane w 1-2 frakcjach. U wszystkich 13 chorych na pierwotnego raka płuca stosowano uprzednio frakcjonowaną radio-

terapię, a radiochirurgię wykorzystano w celu podania dawki uzupełniającej na obszar guza przetrwałego po leczeniu frakcjonowanym. Pomimo że radiochirurgię stosowano, generalnie, jako leczenie po niepowodzeniu innych metod, uzyskano 38% aktualizowanych 1-roczyńnych przeżyć bez progresji.

Wprowadzenie aparatury pozwalającej na zastosowanie bramkowania zwiększyło potencjał techniczny Zakładu Radioterapii i stanowiło impuls dla dokonania przeglądu aktualnych danych z piśmiennictwa dotyczącego radiochirurgii pozaczaszkowej. Dane te wskazują, że stosowane w pozaczaszkowej radiochirurgii całkowite dawki promieniowania są obecnie wyższe, niż te które stosowano pierwotnie w pilotowych grupach chorych w Gliwicach [5] i innych ośrodkach [1-3]. Ponieważ bramkowanie pozwala na redukcję objętości zdrowych tkanek w obszarze napromienianym w porównaniu do standardowej radiochirurgii 3D [6], możliwa jest dalsza eskalacja dawki w obszarze tarczowym. Aktualne dane z piśmiennictwa wskazują, że radiochirurgia pozaczaszkowa jest obecnie coraz częściej stosowana w leczeniu radykalnym chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym zaawansowaniu miejscowym, u których nie stosowano leczenia chirurgicznego z powodu schorzeń współistniejących [7-12]. Pierwsze doniesienia opisywały natomiast zastosowanie radiochirurgii pozaczaszkowej u chorych z przerzutami do płuc, ze wznową miejscową, lub w przypadku przetrwałego guza po radioterapii frakcjonowanej [1, 2, 5]. Zgodnie z sugestiami autorów nowszych doniesień zmodyfikowaliśmy własne wskazania do radiochirurgii stereotaktycznej. Dziś częściej jest ona stosowana w leczeniu radykalnym, a dawka całkowita 48-60 Gy podawana jest zwykle w 3 frakcjach 16-20 Gy. W przypadku niewielkich (<2 cm średnicy), obwodowo położonych guzów stosowana jest dawka jednorazowa 24-26 Gy. Dążymy do skrócenia odstępu czasowego pomię-



Rycina 9. Zależność dawka-efekt dla radiochirurgii nowotworowych guzów płuca. Podstawę dla wykreślenia krzywej dawka-efekt stanowią dane z publikacji przedstawionych w Tabeli I. Wielkość symboli graficznych jest proporcjonalna do liczby chorych w poszczególnych badaniach

dzy frakcjami z jednego miesiąca (uprzednio) do jednego tygodnia (obecnie).

Radiochirurgia stereotaktyczna z bramkowaniem u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym zaawansowaniu miejscowym

Tradycyjnie chorych na raka płuca w stopniu zaawansowania IA leczono z zastosowaniem lobektomii, a w przypadku nie zakwalifikowania do leczenia chirurgicznego stosowano frakcjonowaną radioterapię [13]. Odsetki wyleczeń miejscowych po leczeniu frakcjonowanym były jednak niezadowalające, a czas leczenia przekraczający 7 tygodni stanowił poważne wyzwanie dla chorych obciążonych licznymi schorzeniami współistniejącymi. W przypadku stosowania dawek 66-70 Gy frakcjonowanych konwencjonalnie odsetek wyleczeń miejscowych rzadko przekraczał 50% [13, 14]. Dla odróżnienia, dane dotyczące radiochirurgii stereotaktycznej 3D wskazują, że można uzyskać dzięki tej formie leczenia około 80% wyleczeń miejscowych i ponad 90% w przypadku stosowania radiochirurgii 4D z bramkowaniem.

Ponieważ schematy frakcjonowania stosowane w poszczególnych ośrodkach różniły się znacząco, dla wyznaczenia zależności dawka-efekt w radiochirurgii wykorzystano wzór pozwalający obliczyć dawkę biologicznie równoważną, co umożliwiło porównanie skuteczności różnych schematów napromieniowań [15]. Dawkę biologicznie równoważną (BED) można obliczyć ze wzoru:

$$BED = TD \times [1 + (dfx / \alpha/\beta)],$$

w którym TD oznacza całkowitą dawkę promieniowania, dfx dawkę frakcyjną, natomiast α/β to współczynnik określający wrażliwość komórek guza na wysokość dawki

frakcyjnej: dla niedrobnokomórkowego raka płuca przyjmuje się najczęściej, że $\alpha/\beta = 10$ Gy [15].

W Tabeli I przedstawiono odsetki wyleczeń miejscowych uzyskanych z zastosowaniem różnych schematów napromieniowań stosowanych w radiochirurgii. Rycina 9 ilustruje krzywą dawka-efekt wyznaczoną w oparciu o dane z Tabeli I. Generalnie, w tych schematach napromieniowań, w których BED przekraczała 100 Gy odsetki wyleczeń miejscowych były bardzo wysokie (>90%). Krzywa dawka-efekt przedstawiona na Rycinie 1 jest jednak stroma, co oznacza, że spadek BED do 60 Gy wiąże się ze zmniejszeniem szansy wyleczenia miejscowego do około 70%. Z kolei eskalacja dawki powyżej 130-140 Gy nie wydaje się celowa, ponieważ większość niepowodzeń miejscowych przy zastosowaniu tak wysokich dawek może być wynikiem błędów geograficznych, a nie obecnością szczególnie promienioopornych komórek w niewielkiej subpopulacji napromienianych guzów [16].

Wyznaczenie BED pozwala przewidzieć, czy stosowany schemat napromieniania pozwala na podanie wystarczająco wysokiej dawki całkowitej. Dla przykładu, podanie 3 frakcji 16 Gy (dawka fizyczna 48 Gy) oznacza podanie BED równej 124,8 Gy, natomiast 35 frakcji w dawkach frakcyjnych 2,0 Gy oznacza, że BED jest równe 84 Gy. W przypadku frakcjonowanej radioterapii, w której całkowity czas leczenia przekracza 3-4 tygodnie, należałoby jednak wziąć również pod uwagę korektę pozwalającą uwzględnić efekt repopulacji guza w trakcie radioterapii, w wyniku czego BED byłoby znacząco niższe niż w przypadku uproszczonych obliczeń bez uwzględnienia tego efektu.

W wielu ośrodkach preferowane jest obliczanie dawki równoważnej biologicznie jako ekwiwalentu dawki podawanej we frakcjach 2,0 Gy (LQED_{2Gy}) [17]. W Tabeli II przedstawiono wartości dawki równoważnej biologicznie (BED i LQED_{2Gy}) dla wybranych schema-

Tab. I. Dane z piśmiennictwa pozwalające na wyznaczenie zależności dawka-efekt dla radiochirurgii u chorych z nowotworowym guzem płuca

| Autor | Liczba guzów | Dawka frakcyjna | Liczba frakcji | BED | Wyleczenie miejscowe (odsetek surowy) |
|-----------------|--------------|-----------------|----------------|----------------|---------------------------------------|
| Fritz [18] | 32 | 30 Gy | 1 | 120 Gy | 91% |
| Hof [11] | 10 | 26 Gy | 1 | 93,6 Gy | 80% |
| Nagata [9] | 45 | 12 Gy | 4 | 105,6 Gy | 98% |
| Onimaru [7] | 19 | 7,5 Gy | 8 | 105,0 Gy | 100% |
| | 39 | 6 Gy | 8 | 76,8 Gy | 70% |
| Onishi [8] | 35 | 10 Gy | 6 | 120,0 Gy | 94% |
| Timmerman [3] | N/A | 8-16 Gy | 3 | 43,2-124,8 Gy | ~70% |
| | | 18-20 Gy | 3 | 151,2-180,0 Gy | 100% |
| Uematsu [10] | 50 | 6-10 Gy | 5-10 | 96-100 Gy | 94% |
| Wulf J [15, 20] | 3 | 7 Gy | 4-5 | 47,6-59,5 Gy | 75% |
| | 3 | 6 Gy | 8 | 76,8 Gy | 67% |
| | 24 | 10 Gy | 3 | 60 Gy | 71% |
| | 31 | 12-12,5 Gy | 3 | 79,2-84,4 Gy | 93% |
| | 31 | 26 Gy | 1 | 93,6 Gy | 100% |
| Zimmerman [12] | 30 | 12,5 Gy | 3 | 84,4 Gy | 93% |

Tab. II. Wartości dawki biologicznie równoważnej (BED i LQED_{2Gy}) obliczone dla wybranych schematów frakcjonowania stosowanych w radiochirurgii stereotaktycznej u chorych z nowotworowym guzem płuca. Dla porównania przedstawiono też odpowiednie wartości dla radioterapii konwencjonalnej. Przyjęto, że α/β dla guza wynosi 10 Gy

| Schemat frakcjonowania | Całkowita dawka fizyczna | BED | LQED _{2Gy} |
|------------------------|--------------------------|----------|---------------------|
| 35 × 2 Gy | 70 Gy | 84,0 Gy* | 70,0 Gy* |
| 1 × 26 Gy | 26 Gy | 93,6 Gy | 78,0 Gy |
| 3 × 14 Gy | 42 Gy | 100,8 Gy | 84,0 Gy |
| 4 × 12 Gy | 48 Gy | 105,6 Gy | 88,0 Gy |
| 3 × 16 Gy | 46 Gy | 124,8 Gy | 99,6 Gy |
| 1 × 30 Gy | 30 Gy | 120,0 Gy | 100,0 Gy |
| 2 × 20 Gy | 40 Gy | 120,0 Gy | 100,0 Gy |
| 3 × 18 Gy | 54 Gy | 151,2 Gy | 126,0 Gy |
| 3 × 20 Gy | 60 Gy | 180,0 Gy | 150,0 Gy |

* Bez uwzględniania efektu repopulacji komórek klonogennych w trakcie radioterapii

tów stosowanych w radiochirurgii chorych leczonych z powodu guza płuca.

Radiochirurgia przerzutów do płuc

Tradycyjnie, w przypadku chorych, u których ujawniły się przerzuty do płuc, rozważano celowość stosowania leczenia systemowego (chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia) lub decydowano o leczeniu objawowym. W ostatnich latach coraz częściej stosuje się też chirurgiczne wycięcie pojedynczych przerzutów. Zachęcające wyniki uzyskane w radiochirurgii przerzutów położonych wewnątrzczaszkowo spowodowały, że próby radiochirurgii podjęto także w przypadku przerzutów do płuc [1, 2, 5, 18-21]. Zasadniczą trudność sprawiała jednak ruchomość oddechowa obszaru tarczowego, co udało się dziś pokonać dzięki zastosowaniu bramkowania.

Rozważając zastosowanie radiochirurgii w przypadku chorego z przerzutami do płuca, należy wnikliwie ocenić nie tylko szansę na uzyskanie wyleczenia miejscowego, lecz również szansę na wielomiesięczne lub wieloletnie przeżycie całkowite. Ocena taka jest złożona i powinna uwzględniać stan ogólny chorego, efekt i tolerancję dotychczas stosowanych metod leczenia, typ mikroskopowy guza, jego wielkość i lokalizację. Kompleksowa ocena stanu chorego powinna też pozwolić na wykluczenie wznowy miejscowej guza pierwotnego lub klinicznie jawnych przerzutów do innych narządów. Po dokonaniu takiej oceny okaże się, że tylko u niewielkiego odsetka chorych celowe będzie stosowanie radiochirurgii z intencją radykalną.

Schematy frakcjonowania stosowane w leczeniu chorych z przerzutami do płuca są analogiczne do stosowanych w radiochirurgii pierwotnego raka płuca (Tab. I). Odsetki wyleczeń miejscowych są jednak nieco niższe, choć przekraczają najczęściej 70%. Niższy odsetek wyleczeń miejscowych przerzutów w porównaniu do pierwotnego raka płuca może być wyrazem wysokiej agresywności biologicznej komórek przerzutowych, w tym ich

promieniooporności, szybkiego tempa spontanicznego wzrostu i repopulacji oraz tendencji do nekrozy i hipoksji w centralnej części przerzutu.

Zastosowanie radiochirurgii stereotaktycznej przerzutów do płuc ze wskazań paliatywnych może budzić wątpliwości, gdyż podobny efekt można najczęściej osiągnąć, stosując napromienianie hypofrakcjonowane w warunkach 2D. Potencjalną zaletą radiochirurgii jest jednak jej niewielka toksyczność i krótki czas leczenia. Ponadto, radiochirurgia może być stosowana w przypadku niewielkich objętościowo wznów lub przerzutów w obszarze uprzednio napromienianym, również gdy zlokalizowane są one w pobliżu narządów krytycznych (np. rdzeń kręgowy) [1, 5]. W takich przypadkach paliatywne napromienianie 2D nie jest stosowane, gdyż pociągałoby za sobą wysokie ryzyko uszkodzenia tkanek zdrowych przeważające w swych negatywnych skutkach ewentualny efekt paliatywny. W przypadku radiochirurgii ze wskazań paliatywnych uzasadnione może być stosowanie dawek niższych niż te, które przedstawia Tabela I.

Inne zastosowania radiochirurgii z bramkowaniem u chorych z nowotworowym guzem płuca

Przeglądając aktualne piśmiennictwo, nie spotkaliśmy prac (nie licząc opisów pojedynczych przypadków), w których podjęto by próbę wykorzystania radiochirurgii w celu podania dawki uzupełniającej na obszar resztkowego guza płuca przetrwałego po frakcjonowanej radioterapii. Jednak to zagadnienie wydaje się ciekawe i warte podjęcia nowych badań. Równie nieliczne są doniesienia przedstawiające zastosowanie radiochirurgii w przypadku nieoperacyjnych wznów po frakcjonowanej radioterapii, choć dotychczasowe doświadczenia w tym zakresie, w tym obserwacje własne [5], sugerują, że leczenie takie może być dobrze tolerowane i zadowalająco skuteczne. Niewątpliwie, ocena tolerancji i skuteczności miejscowej

radiochirurgii pozaczaszkowej w tych i innych potencjalnych aplikacjach wymaga dalszych badań.

Podsumowanie

Radiochirurgia z bramkowaniem w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o wczesnym zaawansowaniu miejscowym, nie zakwalifikowanych do operacji z przyczyn internistycznych, wykazuje bardzo wysoką skuteczność miejscową przy minimalnym ryzyku powikłań. Bramkowanie pozwala nie tylko na uzyskanie korzystnego rozkładu izodozowego w obszarze tarczowym, lecz również na znaczną redukcję dawki w obszarze tkanek zdrowych. Przegląd aktualnych publikacji wskazuje, że radiochirurgia stereotaktyczna z bramkowaniem stała się jedną z najbardziej obiecujących i najszybciej rozwijających nowych technik radioterapii. Przeprowadzone w wielu ośrodkach badania kliniczne pozwoliły na wyznaczenie zależności dawka-efekt w radiochirurgii pierwotnego raka płuca. Coraz częściej też udaje się uzyskać wyleczenia miejscowe i wieloletnie przeżycia u chorych z przerzutami do płuc i z tego powodu można uważać, że różnica między leczeniem radykalnym i paliatywnym w tym przypadku stopniowo zaciera się. Interesującym tematem przyszłych badań klinicznych wydaje się ocena zastosowań radiochirurgii w przypadku nieoperacyjnej wznowy lub przetrwałego pierwotnego raka płuca po frakcjonowanej radioterapii.

Doc. dr hab. med. Rafał Suwiński

Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Gliwicach
Wybrzeże AK 15
44-101 Gliwice
e-mail: rafals@io.gliwice.pl

- beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer* 2004; 45: 45-55.
9. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y i wsp. Clinical outcomes of phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1427-31.
 10. Uematsu M, Shioda A, Suda A i wsp. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 666-70.
 11. Hof H, Herfarth K, Munter M i wsp. Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 335-41.
 12. Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S i wsp. Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 48: 107-14.
 13. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH i wsp. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 3-9.
 14. Slotman BJ, Antonisse IE, Njo KH. Limited field irradiation in early stage (T1-2N0) non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1996; 41: 41-4.
 15. Wulf J, Baier K, Mueller G, Flentje M. Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol* 2005; 77: 83-7.
 16. Suwiński R, Taylor JMG, Withers HR, Maciejewski B. „Efekt plateau” w radioterapii. *Nowotwory* 1999; 49: 682-8.
 17. Withers HR, Thames HD, Peters LJ. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol* 1983; 1: 187-91.
 18. Fritz P, Krauss H, Muehlnickel W. Results of stereotactic single dose radiotherapy of histologically proven metastases and peripheral lung carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2004; 180 (Suppl 1): 17.
 19. Nagata Y, Negoro Y, Aoki T i wsp. Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1041-6.
 20. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U i wsp. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 186-96.
 21. Nakagawa K, Aoki Y, Tago M i wsp. Megavoltage CT-assisted stereotactic radiosurgery for thoracic tumors: original research in the treatment of thoracic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 449-57.

Otrzymano: 17 lipca 2006 r.

Przyjęto do druku: 20 listopada 2006 r.

Piśmiennictwo

1. Blomgren H, Lax I, Naslund I i wsp. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995; 34: 861-70.
2. Wulf J, Hadinger U, Oppitz U i wsp. Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 645-55.
3. Timmerman R, Papiez L, Mc Garry L i wsp. Extracranial stereotactic radioablation. Results of phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124: 1946-55.
4. Papiez L, Timmerman L, DesRosiers C i wsp. Extracranial stereotactic radioablation. *Acta Oncol* 2003; 42: 882-94.
5. Idasiak A, Rutkowski R, Grządziel A, Suwiński R. Wstępna ocena tolerancji i skuteczności miejscowej pozaczaszkowej radiochirurgii i radioabłacji stereotaktycznej u chorych z nowotworowym guzem płuca. *Współczesna Onkologia* 2005; 9: 257-62.
6. Underberg RW, Lagerwaard FJ, Slotman BJ i wsp. Benefit of respiration-gated stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer: an analysis of 4DCT datasets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 554-60.
7. Onimaru R, Shirato H, Shimizu S i wsp. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 126-35.
8. Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T i wsp. Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and