

Sprawozdanie z IGRT Education Course w Princess Margaret Hospital w Toronto

W dniach 30 marca – 1 kwietnia 2007 r. uczestniczyłam w kursie edukacyjnym IGRT (*image guided radiation therapy*), prowadzonym przez zespół lekarzy, fizyków i techników radioterapii z Radiation Medicine Program (RMP), Princess Margaret Hospital (PMH) w ramach Department of Radiation Oncology (DRO), University of Toronto (UofT) w Toronto.

IGRT czyli radioterapia kontrolowana za pomocą obrazowania pozwala na znaczne zwiększenie precyzji leczenia promieniowaniem jonizującym. Dzieje się tak dzięki postępowi, który dokonuje się nie tylko w planowaniu i przeprowadzaniu leczenia, ale przede wszystkim wskutek pojawienia się możliwości przestrzennej wizualizacji tkanek pacjenta bezpośrednio na stole przyspieszacza liniowego.

Douglas Moseley, doktor matematyki stosowanej oraz fizyk, wprowadził uczestników w tematykę kursu, definiując jednocześnie pojęcie IGRT, metody polegające na częstym obrazowaniu pacjenta w czasie trwania radioterapii w celu kontroli prawidłowości jej przeprowadzania. Strategię tę należy odróżnić od wykorzystywania metod obrazowych do zwiększania precyzji konturowania guza nowotworowego oraz zdrowych narządów przy planowaniu radioterapii przed rozpoczęciem leczenia.

Stosowanie IGRT uzasadnia potencjalna możliwość poprawy kontroli miejscowej guza z jednoczesnym zmniejszeniem prawdopodobieństwa popromiennego uszkodzenia tkanek zdrowych oraz zwiększenia precyzji podawania codziennych frakcji radioterapii.

Argumenty przeciwko stosowaniu tej strategii w codziennej praktyce to zwiększenie złożoności procesu leczenia oraz obciążenia personelu, a także konieczność dostosowania infrastruktury oraz znalezienia środków na sfinansowanie nowych urządzeń. Ponadto złożoność metody potencjalnie stanowi źródło nowych błędów.

Każdy nowy proces, w tym również IGRT, wymaga stworzenia algorytmu, który w tym przypadku składa się z uzyskania obrazu napromienianego obszaru po wstępnym ułożeniu chorego w pozycji terapeutycznej, porównania z obrazem z planu leczenia, korekty w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości ułożenia oraz weryfikacji korekty. Podanie dawki promieniowania odbywa się w momencie stwierdzenia ułożenia zgodnego z zaplanowanym.

Michael Sharpe, doktor fizyki medycznej, nie tylko uzasadnił korzyść ze stosowania IGRT, lecz również omówił stosowane narzędzia i techniki oraz ich implikacje w praktyce klinicznej. IGRT pozwala na zwiększenie dokładności radioterapii dzięki weryfikacji położenia

obszaru do napromieniania, precyzji leczenia poprzez zmniejszenie marginesu PTV (*planning target volume*) oraz dostosowanie leczenia do zmian stwierdzonych w przebiegu radioterapii. Te cele wymagają dokładnej znajomości pozycji PTV w czasie każdej frakcji napromieniania, z uwzględnieniem jego ruchomości spowodowanej czynnikami fizjologicznymi, takimi jak oddychanie, bicie serca, perystaltyka, stopień wypełnienia narządów (np. pęcherz moczowy, odbytnica i żołądek). W wielu sytuacjach obrazowanie obszaru zawierającego PTV jest trudne i konieczne jest znalezienie surogatów ułatwiających jego lokalizację, takich jak szkielet kostny, zewnętrzne markery umieszczone na skórze, czy rama stereotaktyczna, mechanicznie umocowana na ciele pacjenta. Mike zwrócił również uwagę na różnorodność technologii stosowanych w IGRT, włączając ultrasonografię, kilowoltowe zdjęcia radiograficzne, megawoltowe elektroniczne zdjęcia portalowe (EPID), markery wykrywane za pomocą kamer optycznych, tomografy komputerowe (CT) kilowoltowe (np. Siemens PRIMATOM) lub megawoltowe (np. TomoTherapy Hi-Art™), zainstalowane w bunkerze do radioterapii lub CT o promieniu stożkowym (*cone-beam CT, CBCT*), np. Elekta Synergy lub Varian OBI™. Szczegółowy przegląd zalet, wad i potencjalnych zastosowań każdej z metod pozwolił uczestnikom na zrozumienie ich przydatności i ograniczeń. Wyzwaniem staje się precyzyjna lokalizacja guza nowotworowego i znajomość jego pozycji w czasie rzeczywistym. Powoli ta koncepcja przestaje być nierealnym marzeniem od kiedy Calypso® Medical Technologies wprowadziła na rynek Calypso® System, pozwalający na śledzenie pozycji niewielkiego (1,85x8 mm) bezprzewodowego transpondera elektromagnetycznego (Beacon® Electromagnetic Transponder), który wszczepiony na stałe do tkanek miękkich w pobliżu guza nowotworowego aktywowany i lokalizowany jest przez konsolę systemu. Producent reklamuje to urządzenie jako „GPS for the Body”. Możliwości IGRT są szerokie, zatem każdy, kto chciałby zastosować tę koncepcję w praktyce, musi rozważyć własne potrzeby, oczekiwania i możliwości w tym zakresie.

David Jaffray, doktor fizyki biomedycznej oraz dyrektor Radiation Physics w RMP, przedstawił bardzo szczegółową charakterystykę CBCT, najszerzej dostępnego urządzenia do obrazowania objętościowego w bunkerze do radioterapii. Wykład ten pozwolił na szczegółowe zapoznanie się z charakterystyką techniczną tego urządzenia i zrozumienie, w jaki sposób można najbardziej optymalnie wykorzystać tę technologię.

Jean-Pierre Bissonnette, doktor fizyki biomedycznej, poświęcił swoją prezentację problemom kontroli jakości, które pojawiają się przy instalacji nowych urządzeń. Dokonywanie korekcji pozycji pacjenta na podstawie obrazu z dodatkowego urządzenia zainstalowanego w bunkrze wymaga pewności, że jego izocentrum pokrywa się z izocentrum przyspieszacza liniowego. Niestety, głowica przyspieszacza liniowego i CBCT są osobnymi urządzeniami, zamontowanymi prostopadle i fizyczna pozycja ich środków obrotu różni się między sobą, zatem konieczna jest regularna kontrola i korekcja sprzętowa bądź programowa. Inne parametry, które wymagają sprawdzenia, to bezpieczeństwo urządzenia, stabilność systemu, jakość obrazu, infrastruktura systemu oraz dawka promieniowania.

Doug Moseley przedstawił istotne przy wdrażaniu IGRT zagadnienia technologii informatycznej oraz zarządzania danymi. Zamontowanie urządzeń do uzyskiwania obrazu w bunkrze terapeutycznym sprawiło, że pojawiły się nowe dane, które należy poddać analizie oraz przechowywać do późniejszego wykorzystania. Wymaga to zapewnienia zaplecza informatycznego, pozwalającego na magazynowanie danych oraz ich wzajemny przepływ poprzez odpowiednie oprogramowanie. Systemy te muszą być niezawodne, gdyż każda awaria powoduje przerwę w leczeniu chorych. Dane muszą być odpowiednio archiwizowane, kluczowe jest również zadbanie o łatwo dostępne kopie zapasowe. Biorąc pod uwagę przewidywany lawinowy wzrost ilości danych, system powinien być tak zaprojektowany, by jego rozbudowa wymagała jedynie dołączania kolejnych modułów.

Kolejna prezentacja Mike'a Sharpe poświęcona była rejestracji i fuzji obrazów, koniecznych do ich porównywania ze sobą. Istotą tego procesu jest doprowadzenie do nakładania się odpowiadających sobie obrazów, uzyskanych bądź za pomocą dwóch różnych urządzeń diagnostycznych (np. fuzja obrazów z CT i MRI) lub, w przypadku IGRT, obrazu użytego do planowania leczenia z obrazem uzyskanym na stole terapeutycznym. Proces ten stanowi prawdziwe wyzwanie, gdyż różnica w ułożeniu oraz deformacja narządów i organów, a także ruchomość oddechowa sprawiają, że teoretycznie kompatybilne obrazy różnią się na tyle, że precyzyjne nakładanie się poszczególnych struktur uzyskać można jedynie w części objętości. Teoretycznie idealną fuzję uzyskuje się, gdy dwa różne urządzenia rejestrują obrazy chorego ułożonego na tym samym stole – przykładem jest badanie PET-CT. Niemniej i w tym przypadku badania te nie są wykonywane dokładnie w tym samym czasie, zatem istnieje prawdopodobieństwo, że badany przemieści się na stole, a obrazy nie są zazwyczaj zsynchronizowane w cyklu oddechowym. Najczęściej wykorzystuje się fuzję do szkieletu osiowego, który uważany jest za najbardziej stabilną i nie poddającą się deformacji część ciała ludzkiego. Niestety, nie jest ona wystarczająca w IGRT, gdyż istota tej metody opiera się na obserwacji, że pozycja CTV jest zmienna w stosunku do szkieletu, w związku z tym konieczne jest obrazowanie tkanek miękkich na stole terapeutycznym. Ziarna złota wszczepione w gruczole krokowym, będące surogatem jego położenia, znacznie poprawiają szybkość i precyzję

fuzji. Zastosowanie algorytmów automatycznych nie tylko przyspiesza ten proces, lecz również zmniejsza zmienność pomiędzy obserwatorami, co pozwala na zwiększenie powtarzalności.

Tim Craig, również doktor fizyki biomedycznej, omówił wpływ IGRT na wielkość marginesu PTV, przypominając koncepcje zawarte w 50 i 62 Raporcie ICRU. Prawidłowe obliczenie marginesu wymaga znajomości wielkości błędu przypadkowego (σ) i systematycznego (Σ) pomiędzy zaplanowanym a rzeczywistym ułożeniem obszaru napromienianego – jedną z najpopularniejszych formuł jest równanie van Herka $2,5 \Sigma + 0,7 \sigma$. Na błędy te składa się zmienność pozycji, powstała m.in. w wyniku układania pacjenta, międzyfrakcyjnej i wewnątrzfrakcyjnej ruchomości narządów, deformacji organów, niepewności związanej z konturowaniem, ograniczonej precyzji urządzeń. IGRT pozwala na zmniejszenie błędów, niemniej całkowicie ich nie eliminuje, zatem margines dodawany do CTV może być zmniejszony, ale nie można z niego całkowicie zrezygnować.

Harald Keller, doktor fizyki, omówił strategię korekcji błędów ułożenia. Dokonywanie poprawek w czasie późniejszym (*off-line*) pozwala na zmniejszenie błędów systematycznych, natomiast korekta w czasie rzeczywistym (*on-line*) umożliwia redukcję zarówno błędów systematycznych jak i przypadkowych. Mimo że strategia *on-line* pozwala na wyeliminowanie obu rodzajów błędów, to przy jej stosowaniu warto również wyłapać i skorygować błąd systematyczny w czasie późniejszym (*off-line*), gdyż jego pozbycie się pozwala na rzadszą konieczność poprawiania ułożenia w czasie rzeczywistym.

Trzecia prezentacja Douga Moseley poświęcona była sposobom postępowania z ruchomością narządów, która stanowi problem zarówno przy uzyskiwaniu obrazów do planowania, jak i w czasie radioterapii. Znaczny postęp w obrazowaniu dokonał się dzięki wprowadzeniu czterowymiarowej tomografii komputerowej (4DCT), która pozwala na sortowanie skanów uzyskanych w poszczególnych fazach cyklu oddechowego i uzyskanie obrazów tomograficznych wolnych od artefaktów. Prezentacja ta została uzupełniona demonstracją działania 4D w praktyce, przy użyciu wykonanego w PMH ruchomego fantomu. Przypisywanie poszczególnych skanów odpowiednim fazom cyklu oddechowego odbywa się na podstawie ich korelacji z rejestracją pozycji zewnętrznego markera, umieszczonego na skórze pacjenta, przez kamerę rejestrującą podczerwień. Teoretycznie ta metoda wydaje się atrakcyjna przy bramkowaniu oddechowym podczas napromieniania (włączaniu aparatu terapeutycznego tylko w określonej fazie oddechowej), jednakże stwierdzono, że pozycja zewnętrznego markera nie zawsze odpowiada pozycji guza nowotworowego oraz narządów krytycznych.

Paul Keall, doktor fizyki oraz dyrektor Radiation Physics Division, Department of Radiation Oncology w Stanford University, przedstawił swoje badania nad radioterapią obiektów ruchomych. Wodzenie za celem za pomocą dynamicznego kolimatora wielolistkowego (*Dynamic Multi Leaf Collimator – DMLC*) jest w fazie zaawansowanych badań. Na razie główną przeszkodą

w zastosowaniu klinicznym tej metody jest możliwość wiarygodnego przewidywania położenia PTV w czasie rzeczywistym podczas napromieniania.

Zastosowanie IGRT w praktyce klinicznej na przykładzie radykalnego leczenia raka gruczołu krokowego przedstawiła Alana Pellizzari, technik radioterapii. Zgodnie z protokołem stosowanym w PMH przygotowanie chorego do radioterapii obejmuje wszczęcie przez odbytnicę do gruczołu 3 markerów z 24 karatowego złota o wymiarach 1x3 mm. Są one następnie obrazowane za pomocą EPID i w przypadku ich przesunięcia o 3 mm lub więcej w stosunku do ich pozycji na radiogramach zrekonstruowanych cyfrowo (DRR), uzyskanych na podstawie komputerowego planu leczenia, technik dokonuje odpowiedniej korekty położenia pacjenta. Aby metoda ta była skuteczna i efektywna, pacjenci codziennie przygotowują się do radioterapii. Obejmuje to wypełnienie pęcherza moczowego w wyniku wypicia 500 ml wody godzinę przed wejściem do bunkra oraz regularne opróżnianie odbyticy dzięki codziennemu, wieczornemu przyjmowaniu dwóch łyżek stołowych mleka magnezowego.

Dr Charles Catton, lider zespołu wielodyscyplinarnego zajmującego się radioterapią nowotworów narządów moczowo-płciowych, radioterapeuta, przedstawił strategię, która stopniowo pozwalała na zwiększenie precyzji radioterapii w radykalnym leczeniu raka gruczołu krokowego. W PMH 6-polową technikę konformalną po raz pierwszy zastosowano w 1997 roku, natomiast IMRT (modulację intensywności dawki) – w 2001 roku. Stosowanie markerów ze złota, mimo że wymaga ich inwazyjnego wszczęcia, znacząco poprawia precyzję lokalizacji gruczołu, który nie jest widoczny na EPID, natomiast jego granice na CBCT są trudne do określenia.

Dr Andrea Bezjak, lider zespołu wielodyscyplinarnego zajmującego się radioterapią nowotworów płuca, lekarz radioterapeuta, oraz Tom Purdie, doktor fizyki biomedycznej, omówili zastosowanie IGRT w leczeniu raka płuca. Radioterapia raka płuca stanowi szczególne wyzwanie ze względu na niską tolerancję na napromienianie, konieczność podania wysokiej dawki promieniowania, najczęściej w dużej objętości ze względu na dominację wysokich stopni zaawansowania choroby, częsty zły stan ogólny chorych oraz znaczną ruchomość oddechową guzów. Strategie stosowane w PMH obejmują poprawę precyzji obrazowania narządów klatki piersiowej dzięki zastosowaniu 4DCT, pozwalającej na rekonstrukcję objętościową w zależności od fazy cyklu oddechowego oraz wykorzystania CBCT do weryfikacji ułożenia. Jest to szczególnie istotne przy hipofrakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej, stosowanej na razie eksperymentalnie w leczeniu raka płuca we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego, u chorych nie kwalifikujących się do resekcji.

Radioterapia pierwotnych i przerzutowych nowotworów wątroby za pomocą radioterapii stanowi bardzo duże wyzwanie – zazwyczaj po tę metodę sięga się dopiero wówczas, gdy zawiodły inne metody leczenia miejscowego (chirurgia, termoablacja). Problem ten jest przedmiotem zainteresowania dr Laury Dawson, radioterapeuty oraz Cynthii Eccles, technika radioterapii. Ze względu na znaczną

ruchomość oddechową wątroby oraz niską tolerancję tego narządu na radioterapię konieczne jest zastosowanie strategii, które pozwalają na podanie odpowiednio wysokiej dawki w obrębie PTV i oszczędzenie pozostałego mięszu wątroby. Ruchomość oddechową można wyeliminować stosując ABC (*Active Breathing Co-ordination*), polegającą na aktywnym zatrzymywaniu oddychania w fazie wydechu za pomocą komercyjnie dostępnego systemu. Ruchomość tę można zmniejszyć za pomocą kompresji brzusznej, a także zmierzyć przy pomocy fluoroskopii, trójfazowej CT wątroby oraz MRI. Strategie te są niezbędne podczas konstrukcji odpowiedniego marginesu między CTV a PTV. Ze względu na stosowaną wysoką dawkę frakcyjną oraz całkowitą (30-60 Gy w 6 frakcjach) konieczna jest weryfikacja położenia wątroby oraz nowotworu podczas napromieniania. Ponieważ położenie wątroby zmienia się w stosunku do szkieletu kostnego, możliwość obrazowania tkanek miękkich za pomocą CBCT jest nieoceniona przy radioterapii nowotworów tego narządu.

Dr Anthony Fyles, radioterapeuta, przewodzący wielospecjalistycznemu zespołowi leczącemu nowotwory ginekologiczne w PMH, przedstawił wyniki badań nad ruchomością macicy u chorych z rakiem szyjki macicy. Podczas gdy ruchomość wewnątrzfrakcyjna jest niewielka i nie stanowi problemu klinicznego, to przemieszczenie między frakcjami jest znaczne i może mieć wpływ na nieprawidłowe oszacowanie dawki w nowotworze oraz w narządach krytycznych. Z tego powodu chore napromieniane z powodu raka szyjki macicy przygotowują się, wypełniając pęcherz moczowy i opróżniając odbytnicę zgodnie z podobnym protokołem, jak pacjenci leczeni z powodu raka gruczołu krokowego. Wydaje się, że z powodu codziennych różnic w ułożeniu macicy i innych narządów stosowanie IGRT jest uzasadnione w tym nowotworze – badania są jeszcze w toku. Inną istotną obserwacją jest regresja nowotworu w czasie trwania radioterapii, powodująca zmianę pozycji poszczególnych narządów w miednicy. Trwają jednak badania nad efektywnym i powtarzalnym uwzględnianiem tych zmian przy planowaniu i podawaniu radioterapii (radioterapia adaptacyjna, pozwalająca na dostosowanie planu leczenia do zmieniającego się kształtu guza). Ponieważ brachyterapia odgrywa istotną rolę w leczeniu raka szyjki macicy, a znajomość rozmieszczenia aplikatorów w stosunku do guza i narządów pozwala na precyzyjne zaplanowanie dawki, sukcesy w badaniach nad brachyterapią kontrolowaną za pomocą obrazowania z pewnością przyczynią się do poprawy precyzji leczenia tego nowotworu, a być może do poprawy wyników leczenia.

Radiation Medicine Program w PMH jest wiodącym ośrodkiem na świecie w zakresie postępu technicznego w radioterapii, w którym strategia IGRT jest obecnie szeroko stosowana, zatem uczestnictwo w kursie pozwoliło mi zapoznać się z praktycznymi aspektami radioterapii XXI wieku.

Dr Barbara Wysocka

Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej
ul. Dębinki 7, 80-210 Gdańsk
e-mail: bwys@amg.gda.pl

Sprawozdanie z konferencji naukowej „Onkologia w pigułce”

Dnia 10 marca 2007 roku w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie odbyła się konferencja naukowa poświęcona głównym metodom leczenia stosowanym w onkologii. Organizatorem spotkania było Studenckie Towarzystwo Onkologiczne oraz Studenckie Koło Onkologiczne przy Klinice Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie. Spotkanie adresowane było do studentów Akademii Medycznej w Warszawie, jak również studentów innych wyższych uczelni medycznych w Polsce.

Konferencję otworzył Konsultant Krajowy ds. Chirurgii Onkologicznej – prof. Andrzej W. Szawłowski, który w swoim powitaniu podkreślił znaczenie edukacji studentów w zakresie onkologii.

Prof. A. Szawłowski wygłosił pierwszy wykład pt. „Leczenie chirurgiczne nowotworów złośliwych. Co decyduje o jakości leczenia?”, w którym zapoznał słuchaczy z czynnikami, które mają wpływ na końcowy efekt leczenia. Oprócz czynników biologicznych nowotworu podkreślono znaczenie pracy chirurga w procesie leczenia. Wskazano również inne ważne czynniki: promocję wczesnej diagnostyki, standaryzację metod diagnostyki i leczenia chirurgicznego, perspektywne badania kliniczne oraz promocję edukacji.

Leczenie systemowe omówił prof. Maciej Krzakowski. Studenci zostali zapoznani z mechanizmami działania cytostatyków, ich skutecznością w leczeniu chorób nowotworowych oraz związaną z ich stosowaniem toksycznością. Następnie zostały przedstawione zasady działania i zastosowanie hormonoterapii. Omówiono kilka przykładów nowotworów oraz odpowiednie dla nich leczenie. Na zakończenie prof. M. Krzakowski przedstawił mechanizm działania terapii celowanej i podkreślił jej znaczenie jako przyszłość w leczeniu systemowym.

Kolejny wykład poświęcony był radioterapii. Doc. Krzysztof Bujko zapoznał studentów z podstawami leczenia napromienianiem, powikłaniami popromiennymi, zaletami terapii frakcjonowanej oraz zastosowaniem radioterapii w leczeniu skojarzonym.

Dr. Piotr Sowiński przedstawił problem niedożywienia pacjentów z chorobą nowotworową. Omówiono przyczyny kacheksji oraz zasady i wskazania do leczenia

żywnościowego w onkologii – tak ważnego jako wspomaganie leczenia podstawowego.

Kolejny wykład, wygłoszony przez lek. Beatę Stypułę-Ciuba, poświęcony był leczeniu bólu w przebiegu choroby nowotworowej. Podkreślono częstość z jaką chorobie nowotworowej towarzyszy ból. Zapoznano studentów ze stosowanym leczeniem – szczegółowo omówiono drabinę analgetyczną.

Ostatni wykład prof. Cezarego Szczylika nosił tytuł: „Zastosowanie nowoczesnych technologii molekularnych w poszukiwaniu nowych czynników predykcyjnych”. Prof. C. Szczylik omówił znaczenie zmian molekularnych w patogenezie choroby nowotworowej oraz zastosowanie mikromacierzy w ich wykrywaniu.

Drugą część konferencji stanowiły warsztaty, których celem było zapoznanie studentów ze specyfiką pracy Centrum Onkologii. Studenci podzieleni na grupy realizowali wszystkie z sześciu modułów. Zapoznano studentów z planowaniem leczenia napromienianiem (symulator), a następnie zaprezentowano akcelerator i maski, w których pacjenci są napromieniani. Kolejny moduł przedstawiał zasady działania oraz zastosowanie brachyterapii. Następnie studenci byli zapoznawani ze sposobem podawania cytostatyków oraz najczęstszymi powikłaniami, jakie występują podczas stosowania takiej metody leczenia. Kolejny warsztat – ćwiczenia na fantomie – umożliwił naukę wyczuwania małych guzków w piersiach. Ostatni moduł zapoznawał studentów z metodami żywienia pacjenta onkologicznego.

Konferencja „Onkologia w pigułce” miała na celu zapoznanie studentów z podstawami onkologii od początkowych lat studiów. Założeniem było również zmniejszenie dystansu do pacjentów z chorobą nowotworową, jaki często występuje, a wynika z niezajomości tematu.

Chciałabym jeszcze raz serdecznie podziękować wykładowcom oraz wszystkim osobom zaangażowanym w organizację tego spotkania.

Katarzyna Nieścior

Studenckie Koło Onkologiczne
przy Klinice Nowotworów

Górnego Odcinka Układu Pokarmowego

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