

Artykuły na zaproszenie Redakcji • Invited articles

Od ram unieruchamiających głowę do sterowania obrazem
– krótka historia radiochirurgii stereotaktycznejFederico Colombo¹, Paolo Francescon², Carlo Cavedon²

Krótkie dzieje radiochirurgii rozpoczynają się od klasycznych prac Larsa Leksella dotyczących Noża Gamma, na potrzeby którego wykorzystywano źródła kobaltowe. Kolejny kamień milowy to pierwsze zastosowanie akceleratora liniowego w radiochirurgii stereotaktycznej w obrębie czaszki. Następnie przedstawiamy wskazania do radiochirurgii stereotaktycznej w obrębie czaszki i omawiamy różne zagadnienia związane z tą metodą leczenia: geometrię pól docelowych, kształtowanie izodoz, stosowaniem złożonych kolimatorów, dynamiczne kształtowanie pól, techniki skanowania wiązki, robotykę systemu CyberKnife, fuzję obrazów oraz optymalizację leczenia i planowanie odwrócone. Na koniec przedstawiamy zagadnienia związane z frakcjonowaniem dawek i omawiamy stereotaktyczną radiochirurgię pozaczaszkową (znaczniki i problem ruchów oddechowych)

Słowa kluczowe: radiochirurgia, stereotaksja, planowanie

Początki

W początkowym okresie rozwoju pod terminem „radiochirurgia” rozumiano technikę chirurgiczną stosowaną w leczeniu ściśle ograniczonych zmian w obrębie mózgu polegającą na zogniskowaniu w ich obrębie pojedynczej silnej dawki promieniowania pochodzącej ze źródła zewnętrznego. Zogniskowana wiązka promieniowania stała się zatem rodzajem narzędzia chirurgicznego, ale w odróżnieniu od „prawdziwej chirurgii” jej zastosowanie było nieinwazyjne. System Gamma (ang. Gamma Unit) (dopiero później nazwany Nożem Gamma) został opracowany przez pioniera radiochirurgii, szwedzkiego neurochirurga Larsa Leksella. Leksell dążył do opracowania metody, która pozwalałaby uniknąć trepanowania czaszki, a co za tym idzie – również pooperacyjnych zakażeń i krwawień. Poniżej przytaczamy słowa samego Leksella [1] – fragment przemówienia, które wygłosił w 1981 r. podczas 50 jubileuszowego spotkania Towarzystwa im. Harvey’a Cushinga:

„Chirurgia jest sztuką niesłychanie konserwatywną. Trepanację czaszki wykonywano już w epoce kamienia łupanego i wiele używanych przez nas narzędzi chirurgicznych wywodzi się z tamtego okresu. Współczesna chirurgia mózgu stała się możliwa dopiero, gdy zostało nam dane nowe instrumentarium. Postępy w dziedzinie fizyki i w naukach inżynierskich radykalnie odmienną stare rzemiosło chirurgiczne.”

Pierwotnie radiochirurgia wykorzystywana była podczas zabiegów neurochirurgicznych leczących zaburzenia czynnościowe – w leczeniu bólu, zespołów psychiatrycznych i zaburzeń ruchu. W następnych latach zaczęła być stosowana w innych schorzeniach – w leczeniu zniekształceń tętniczo-żylnych oraz guzów śródczaszkowych. Spowodowało to modyfikację pierwotnej definicji radiochirurgii – określenie „radiochirurgia śródczaszkowa” oznacza obecnie procedurę napromieniania w celu uzyskania założonego na wstępie efektu radiobiologicznego (obliteracji naczyń, kontroli rozrostu guza) i polegającą na zogniskowaniu promieniowania pochodzącego ze źródła zewnętrznego na zdefiniowany stereotaktycznie patologiczny obszar w mózgu. Stąd wywodzi się termin „radiochirurgia stereotaktyczna” (*stereotactic radiosurgery* – SRS). Celem SRS jest napromienienie ogniska patologicznego dawką powodującą martwicę. W tym celu niezbędne jest spełnienie dwóch warunków. Po pierwsze – napromieniany obszar musi być bardzo precyzyjnie zdefiniowany w przestrzeni, a po drugie – konieczne jest takie zogniskowanie wiązki, aby dawka podana poza obszarem patologicznym była minimalna lub zerowa.

Technika SRS oraz możliwości jej zastosowania w praktyce zostały po raz pierwszy opisane przez Larsa Leksella w 1949 roku [2, 3]. Początkowo Leksell stosował ramę stereotaktyczną i przemieszczał źródło promieni X o mocy 280 kV po łuku. Obszar docelowy był precyzyjnie zdefiniowany w punkcie odpowiadającym geometrycznemu centrum łuku, gdzie dawka promieniowania ulegała kumulacji. Zjawisko to nazywano ogniskowaniem geometrycznym wiązki. Tak działająca aparatura była wykorzystywana do prowadzenia precyzyjnego napromieniania zwoju Gassera u chorych z neuralgią nerwu trój-

¹ Department of Neurosurgery

² Department of Medical Physics

San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy

dzielnego. Niemniej, ze względu na niską energię promienie X miały bardzo szeroki rozrzut. Lepsze wyniki pozwoliłoby uzyskać zastosowanie cząsteczek o wyższej energii.

Radiochirurgia stereotaktyczna z wykorzystaniem protonów

W latach 1958-1960 Borje Larson wraz z grupą współpracowników przeprowadził serię doświadczeń na zwierzętach badając wpływ protonów o mocy 185 MeV na tkankę mózgową. Metodę tę wykorzystano w celu wytworzenia drobnych, dobrze ograniczonych ognisk martwicy w obrębie jąder wzgórza w leczeniu zaburzeń ruchu lub nie poddających się leczeniu zespołów bólowych w grupie wyselekcjonowanych pacjentów [7, 8]. W tym samym czasie inni badacze prowadzili badania nad cząstkami z końca zasięgu wiązki protonów lub zjonizowanego helu, które tworzą tzw. pik Bragga. We wspomnianym obszarze wiązki efekt jonizujący jest kilkakrotnie (zwykle czterolub pięciokrotnie) wyższy, niż w innych jej obszarach. Pozwala to osiągnąć niesłychanie istotne tzw. ogniskowanie fizyczne wiązki.

Niestety brzeżny obszar wiązki niosący cząstki o najwyższej energii jest bardzo wąski i wykorzystanie go w praktyce klinicznej wymaga „rozciągnięcia” efektu jonizującego dzięki stosowaniu odpowiednich pochłaniaczy, co z kolei znamiennie utrudnia wykorzystanie piku Bragga bowiem w praktyce zmniejsza różnicę pomiędzy mocą cząstek znajdujących się na brzegach wiązki i w jej centrum. Dla celów klinicznych konieczne było skrzyżowanie w obszarze docelowym od 4 do 12 wiązek. Dopiero wtedy można było zapewnić wystarczająco gwałtowny spadek mocy dawki (*fall-off*) wokół zmiany.

W roku 1959 Raymond Kjellberg [9] rozpoczął badania nad wykorzystaniem piku Bragga podczas napromieniania wiązką protonów wytwarzaną przez cyklotron Uniwersytetu Harvarda o mocy 186 MeV. Pierwszym narządem docelowym była przysadka mózgową, niemniej – pomimo swej ogromnej skuteczności – napromienianie ciężkimi cząsteczkami zjonizowanymi okazało się w warunkach szwedzkich bardzo kłopotliwe, tak ze względów technicznych, jak i logistycznych. Zwłaszcza te ostatnie związane były z licznymi trudnościami – badania stereotaktyczne przeprowadzane były w Sztokholmie, a następnie chorego, z już zamocowaną ramą stereotaktyczną, trzeba było przetransportować 150 km do Uppsali, gdzie możliwe było napromienianie.

Radiochirurgia stereotaktyczna z wykorzystaniem promieni gamma ze źródła ^{60}Co

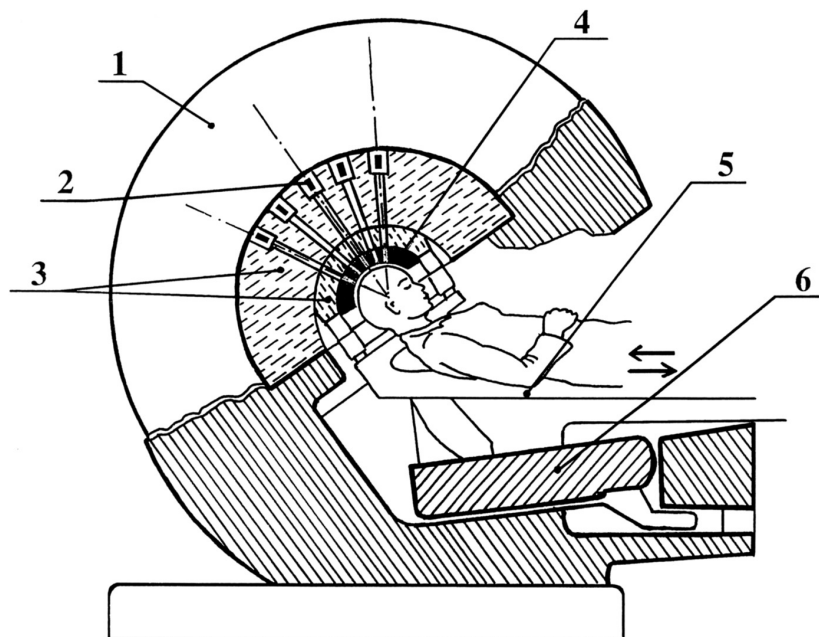
W celu przezwyciężenia problemów związanych ze stosowaniem wiązek protonów w radiochirurgii stereotaktycznej w roku 1967 Lars Leksell stworzył, wraz z grupą współpracowników, pierwszy system do napromieniania zmian śródczaszkowych techniką radiochirurgii stereotaktycznej [10]. Był to tzw. System Gamma I. Urządzenie to składało się z licznych źródeł ^{60}Co umieszczonych na

wycinku kuli $70^\circ \times 160^\circ$. Pozwalało to na jednoczesne skrzyżowanie 170 osobnych wiązek z zachowaniem nie tylko mechanicznej precyzji, ale również powtarzalnych parametrów fizycznych [11].

System Gamma I był początkowo stosowany głównie w leczeniu bólu. Doświadczenia uzyskane w zakresie talamotomii z zastosowaniem radiochirurgii stereotaktycznej wykorzystującej promieniowane gamma [12] legły u podstawy pierwszych badań nad radiobiologicznymi skutkami związanymi z podawaniem dużych dawek promieniowania podczas jednej sesji chirurgii stereotaktycznej. Obecnie nie ma żadnych wątpliwości co do tego, że chirurgia stereotaktyczna znajduje zastosowanie przede wszystkim w leczeniu śródczaszkowych guzów i malformacji naczyniowych, ale w przypadku tych zmian System Gamma I okazał się nieprzydatny. W roku 1975 powstał System Gamma II [11] wyposażony w okrągłe kolimatory o zwiększonej średnicy (8 i 14 mm) co umożliwiło napromienianie większych obszarów docelowych.

W latach siedemdziesiątych Lars Leksell wraz z zespołem wykazał skuteczność Systemu Gamma II (Ryc. 1) w leczeniu guzów typu *craniopharyngioma* [13], pinealoma, gruczolaków przysadki [14] i nerwiaków nerwu słuchowego [15], podczas gdy Ladislau Steiner i wsp. dokonali pierwszej udanej obliteracji nieoperacyjnej śródczaszkowej malformacji tętniczo-żylniej [16]. W lipcu 1979, podczas paryskiego spotkania poświęconego śródczaszkowej radiochirurgii stereotaktycznej, obie grupy badawcze – szwedzka prowadzona przez Larsa Leskella i amerykańska pod przewodnictwem Raymonda Kjellberga przedstawiły imponujące wyniki badań klinicznych rozwijając w ten sposób wszelkie wątpliwości dotyczące znaczenia radiochirurgii stereotaktycznej w nadchodzących latach.

Podczas opisanego tutaj poniekąd pionierskiego okresu, prace w zakresie radiochirurgii stereotaktycznej ograniczone były do kilku ośrodków posiadających różnego rodzaju wyposażenie, takie jak System Gamma lub cyklotron. Pomimo to zdobywano wciąż nowe doświadczenia i liczba chorych leczonych z zastosowaniem radiochirurgii stereotaktycznej stale wzrastała. Jednak choć wielu neurochirurgów posiadało zarówno wiedzę teoretyczną, jak i doświadczenie techniczne umożliwiające zastosowanie radiochirurgii stereotaktycznej w praktyce klinicznej, to jednak tylko nieliczni dysponowali zapleczem materialnym wystarczającym do zdobycia Systemu Gamma lub cyklotronu. Pierwszym, który spróbował przezwyciężyć ograniczenia finansowe i wykorzystał standardowy system do teleterapii z zastosowaniem kobaltu ^{60}Co w warunkach stereotaktycznych był Barcia Salorio [17], który prowadził w ten sposób napromienianie guzów nerwu słuchowego i przetok jamistych w obrębie tętnicy szyjnej.



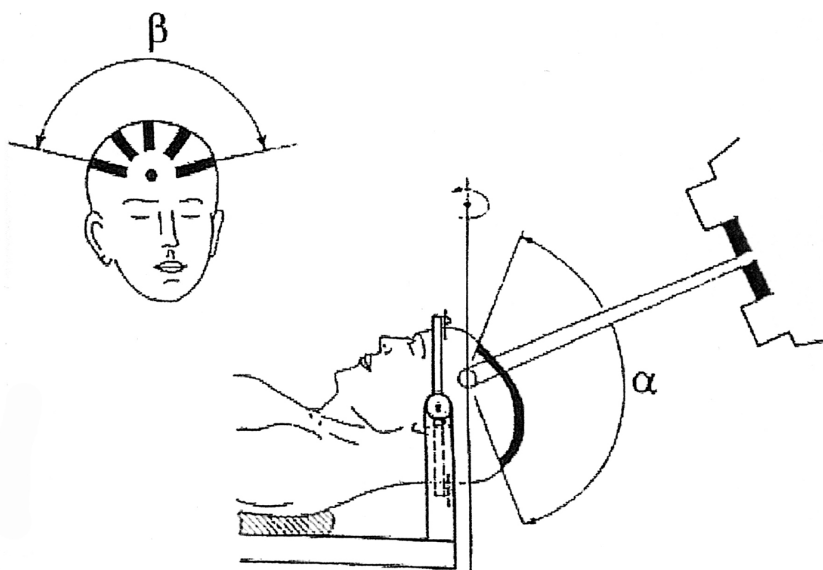
Ryc. 1. Schemat prototypu Noża Gamma Larsa Leksella
 (1) ochronna obudowa, (2) 279 źródeł kobaltowych ^{60}Co o średnicy 1 mm, rozmieszczonych na wycinku kuli, (3) Kolimatory pierwotne, (4) Kolimatory wtórne (wymienne) umieszczone na stole radioterapeutycznym, (5) Ruchomy stół radioterapeutyczny umożliwiające stereotaktyczne modyfikowanie położenia chorego, (6) Składana bariera ochronna.
 Schemat opublikowany za zgodą Profesora Rune Walstama [46]

Radiochirurgia stereotaktyczna z zastosowaniem promieni X z akceleratorów liniowych

W opublikowanej w 1971 roku monografii Lars Laskell rozważał możliwość zastosowania akceleratorów liniowych, przychylił się jednak do wyboru promieniowania gamma. Wyższość promieniowania gamma nad posiadającymi większą moc promieniami X z akceleratorów liniowych wynikała z zagadnień technicznych oraz z potrzeby opracowania praktycznego i bezpiecznego schematu postępowania klinicznego [10]. Pomimo tak sformułowanych wypowiedzi jednego z niezaprzeczalnych autoryte-

tów, wykorzystanie radiochirurgii stereotaktycznej opartej na akceleratorach liniowych było nieuniknione. Pierwsze doniesienie traktujące o technice radiochirurgii stereotaktycznej opartej na akceleratorach liniowych ukazało się w roku 1983. Jego autorami byli Betti i Derechinsky [18]. W swojej wczesnej postaci metoda ta wykorzystywała pewną liczbę izocentrycznych nieruchomych pól napromieniania w różnych płaszczyznach uzyskanych dzięki rotowaniu głowy chorego wokół osi poprzecznej.

W 1985 r. opublikowaliśmy naszą technikę opartą na napromienianiu z zastosowaniem licznych zachodzących na siebie pól łukowych (Ryc. 2) [19]. Podobna tech-



Ryc. 2. Schematyczny rysunek systemu do radiochirurgii stereotaktycznej z zastosowaniem akceleratora liniowego. System taki stosowany jest w szpitalu San Bartolo w Vicenzy.

nika opisana została niezależnie przez Gunthera Hartmanna i wsp. [20]. W metodzie Colombo, podobnie jak w większości technik radiochirurgii stereotaktycznej wykorzystujących akceleratory liniowe, dawka podana wewnątrz obszaru docelowego sumuje się dzięki zastosowaniu licznych, niewspółpłaszczyznowych napromieniowań łukowych. Obszar docelowy, określony stereotaktycznie, umieszcza się w izocentrum akceleratora. Wykonuje się wówczas jednorazowe napromienienie „po łuku”. Następnie obszar docelowy rotuje się wokół osi pionowej przeprowadzonej w punkcie izocentrum i powtarza napromienianie „po łuku” w różnych położeniach kątowych rozmieszczonych przy użyciu dwupłaszczyznowych kątów.

Pojawiający się ostatnio wzrost zainteresowania radiochirurgią stereotaktyczną z wykorzystaniem akceleratorów liniowych dostarczył neurochirurgom, radioonkologom i fizykom medycznym bodźca do większego zaangażowania się w tę metodę leczenia. Zaproponowano i zbadano w warunkach klinicznych wiele sposobów na wykorzystanie akceleratorów liniowych do celów radioterapii stereotaktycznej [21-24], poczynając od podstawowego konceptu radioterapii rotacyjnej z zastosowaniem ruchomej wiązki. W chwili obecnej ponad tysiąc ośrodków na całym świecie wykorzystuje akceleratory liniowe na potrzeby radiochirurgii stereotaktycznej.

Wskazania do śródczaszkowej radiochirurgii stereotaktycznej

Pierwotnie radiochirurgia stereotaktyczna stosowana była w celu zniszczenia niewielkiego obszaru precyzyjnie zlokalizowanej tkanki nerwowej w celu przeprowadzenia czynnościowej terapii neurochirurgicznej. We wczesnym okresie wskazaniem do prowadzenia radiochirurgii stereotaktycznej były wyłącznie takie schorzenia, w których możliwe było wyleczenie dzięki wybiórczemu zniszczeniu głębokich struktur nerwowych [12, 24]. W chwili obecnej obserwujemy swoisty renesans czynnościowej radiochirurgii stereotaktycznej, a entuzjazm z tym związany wydaje się być w naszym mniemaniu znacznie przesadzony w stosunku do opisywanych wyników [26-28].

W chwili obecnej radiochirurgia stereotaktyczna stosowana jest głównie w leczeniu patologii organicznych. Wskazania różnią się zależnie od danych fizycznych i histopatologicznych. Ze względu na gwałtowne ograniczenie mocy dawki (*steep dose fall-off*) uzyskiwane w toku radiochirurgii stereotaktycznej można teoretycznie, przy zastosowaniu odpowiedniej dawki, wybiórczo zniszczyć każdą dokładnie ograniczoną zmianę. Z tego względu uważa się, że guzy łagodne o ściśle określonych marginesach i bez cech naciekania stanowią lepsze wskazanie do radiochirurgii stereotaktycznej [14, 15, 29-31] niż naciekające zmiany złośliwe [23-34]. Tolerancja tkanki nerwowej na stosowanie radiochirurgii stereotaktycznej techniką jednej dawki zależy zdecydowanie od objętości obszaru docelowego. Teza, że radiochirurgia stereotaktyczna z zastosowaniem dużej, jednorazowej dawki powinna być ograniczona do zmian, których objętość nie przekracza 10-15 cm³ zyskała pewne poparcie. Ponadto lepsze wyniki uzyskuje

się stosując radiochirurgię stereotaktyczną w celu zniszczenia zmian o geometrii sferycznej.

Kiedy Lars Leksell wprowadził radiochirurgię realizował tym samym ideę uniknięcia ryzyka związanego z kraniotomią. Od momentu swego zaistnienia radiochirurgia stereotaktyczna była powszechnie akceptowana jako metoda terapeutyczna celem leczenia zmian, w przypadku których standardowe wycięcie przez kraniotomię oceniane było jako niebezpieczne lub niemożliwe. Obecnie wskazania do radiochirurgii stereotaktycznej zależą w znacznym stopniu od wyników mikrochirurgii.

Wskazania do stosowania różnych technik radiochirurgii stereotaktycznej nierzadko związane są z niejasnymi i nie zawsze powszechnie przyjętymi poglądami. Przykładowo, technika Gamma Knife postrzegana jest przez niektórych jako bardziej dokładna w zakresie mechaniki i bardziej odpowiednia w leczeniu zmian położonych w bezpośrednim sąsiedztwie obszarów krytycznych, jak na przykład w przypadku gruczolaków przysadki. Co do technik wykorzystujących akceleratory liniowe panuje przekonanie, że mogą być one stosowane w celu napromieniania większych obszarów oraz, że w razie potrzeby napromienianie tą techniką może być prowadzone w kilku frakcjach. W związku z tym niektórzy autorzy zalecają stosowanie akceleratorów liniowych w radiochirurgii stereotaktycznej glejaków i innych guzów złośliwych. Należy jednak pamiętać, że wraz z rozwojem technologii ulegają również zmianom wskazania.

Ewolucja technik śródczaszkowej radiochirurgii stereotaktycznej

Przy zastosowaniu standardowej konfiguracji radiochirurgii stereotaktycznej z zastosowaniem nieruchomych okrągłych kolimatorów jest dobrze dostosowana do napromieniania objętości docelowych o kształcie sferycznym. Jednakże w praktyce klinicznej zmiany sferyczne stanowią raczej wyjątek od reguły, a zmiana chorobowa ma zazwyczaj nieregularny trójwymiarowy kształt. Próba dostosowania sferycznej izodozy do niesferycznego kształtu docelowego sprowadza się do zastosowania jednego z dwóch rozwiązań, tzn. objętości docelowej, która jest albo zbyt duża (i dochodzi do zastosowania wysokiej dawki na tkanki zdrowe) albo zbyt mała (i niektóre tkanki w obrębie guza otrzymają zbyt małą dawkę napromienienia)

Wczesne próby leczenia niesferycznych zmian chorobowych obejmowały zastosowanie mnogich izocentrów w celu dostosowania dystrybucji dawki do kształtu geometrycznego guza/objętości docelowej. Ta technika ogranicza wprawdzie dawkę podaną na obszar zdrowych tkanek, ale powoduje niehomogeniczny rozkład dawki i może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań neurologicznych. Pierwsza próba rozwiązania tego problemu polegała na zmianie kształtu powierzchni izodoz poprzez zmianę wybranych dostępow kątowych i obciążenia napromieniania „po łuku”. Niektóre programy komputerowe służące do planowania 3D umożliwiają symulacje różnych sposobów napromieniania poprzez modyfikację uprzednio

zdefiniowanych wartości poszczególnych parametrów. Umożliwia to kształtowanie dystrybucji izodoz i objęcie nimi z góry zaplanowanych obszarów, dzięki czemu odpowiadają one lepiej objętości docelowej. Manipulacja krzywymi izodoz jest łatwiejsza w zakresie niższych izodoz, poniżej 50%, skutkiem czego jest ona często stosowana w celu zwiększenia stopnia ograniczania gradientu dawki w pobliżu struktur krytycznych, takich jak okolica wzrokowa lub pień mózgu.

Podczas kształtowania krzywych dla izodoz zazwyczaj zwiększenie stopnia ograniczenia izodozy z jednej strony wiąże się z jego zmniejszeniem z innej strony. Zastosowanie licznych nieruchomych pól zamiast łuków (np. sześć pól na każdy łuk) pozwala kształtować pole w zależności od przekrojów guza, a jednocześnie nie zwiększa częstości występowania powikłań. Dzięki systemom planowania możliwa jest bezpośrednia ekstrapolacja konturów guza w osi padania wiązki, co z kolei może być wykorzystane w celu modelowania kształtu wiązki poprzez wielolistkowe kolimatory.

Dynamiczne modelowanie kształtu pola stanowi bardziej nowoczesne rozwiązanie opisanego problemu. W tym przypadku wiązkę dopasowuje się do odwzorowanego kształtu podczas każdego cząstkowego napromieniania „po łuku”. Zastosowanie tego rozwiązania wymaga sterowanego komputerowo kolimatora, który może podczas rotacji dostosowywać kształt wiązki do ciągle zmieniających się przekrojów nieregularnego w kształcie obszaru docelowego. Jednak w tym przypadku złożona mechanika niezbędna dla ciągłego dopasowywania pola podczas każdorazowego cząstkowego napromieniania „po łuku” ogranicza możliwość precyzyjnego dostosowania kształtu wiązki i obrysu guza, aczkolwiek opisywano w tym przypadku efekt oszczędzenia zdrowych tkanek nawet do 25%.

W celu zapewnienia poprawy w zakresie nakładających się na siebie pól lub nakładających się na siebie łuków stosowano różne metody. Niektóre modyfikacje kształtów izodoz można przeprowadzić łatwiej, uwzględniając geometrię wiązek innych niż łukowate. Prawdziwym punktem zwrotnym w leczeniu nieregularnych przestrzennych obszarów docelowych było odejście od technik z zastosowaniem izocentrum i przejście do technik skanowania wiązki. Można to osiągnąć stosując albo specjalne dodatkowe urządzenia dostosowujące wcześniej zainstalowane akceleratory liniowe (możliwość pierwsza) lub korzystając z całkowicie odrębnego zrobotyzowanego sprzętu (możliwość druga) [35].

W przypadku pierwszego rozwiązania napromienianie przeprowadza się za pomocą prostoliniowej translacji wąskiej wiązki zaprojektowanej tak, aby skanowała objętość docelową przekrój po przekroju. Podczas napromieniania każdego przekroju obszar docelowy ulega rotacji w stosunku do źródła promieniowania, a napromienianie jest powtarzane pod różnym kątem. Podana dawka jest proporcjonalna do grubości objętości docelowej mierzonej w osi wiązki. Można to osiągnąć albo poprzez modyfikowanie prędkości translacji albo poprzez wprowadzenie do układu sterowanego komputerowo pochłania-

cza. Zaletą takiego eksperymentalnego ustawienia sprzętu jest możliwość zastosowania go w połączeniu z każdym akceleratorem linowym. Składa się on z wyposażonego w zmotoryzowany układ stołu radioterapeutycznego zaprojektowanego tak, aby pacjent leżący na nim mógł być przemieszczony w ustalonym z góry kierunku i z ustaloną z góry prędkością. W celu modulacji dawki ruchy stołu radioterapeutycznego mogą być uproszczone dzięki zastosowaniu zmiennych pochłaniaczy zamiast zmiennej prędkości przemieszczania stołu radioterapeutycznego.

Możliwość druga zezwala na uwolnienie się od ograniczeń mechanicznych spotykanych w przypadku systemów opartych na portalach (*gantry-based*) na drodze wprowadzenia robotyki i lekkiego systemu wąskich wiązek promieni X z akceleratora linowego [36]. W tym systemie, zwanym CyberKnife, akcelerator liniowy przemieszczający się, dzięki zastosowaniu zrobotyzowanego ramienia sterowanego komputerowo i posiadającego sześć stopni swobody, po różnych trajektoriach wokół chorego jest zawsze skierowany na objętość docelową. Rutynowo stosowane techniki wykorzystujące wiązkę izocentryczną lub nie-izocentryczną mogą być wysymulowane bardzo dokładnie pod warunkiem zastosowania systemu planowania w układzie 3D, jak również mogą być bardzo dokładnie ocenione i – w razie wyboru ich jako najbardziej odpowiedniej metody leczenia – mogą być bardzo precyzyjnie odtworzone w czasie napromieniania. Co więcej, w przypadku tego rozwiązania nie zachodzi konieczność stosowania ramy stereotaktycznej unieruchamiającej głowę chorego. Dwa aparaty umożliwiające zastosowanie promieniowania rentgenowskiego pod kątami prostymi należy ustawić tak, aby możliwe było zdefiniowanie położenia głowy chorego w zrobotyzowanym systemie referencyjnym – zazwyczaj poprzez zidentyfikowanie odpowiednich przekrojów kostnych. Następnie uzyskane obrazy są porównywane ze zrekonstruowanymi cyfrowo obrazami użytymi w toku tomografii komputerowej. Po wyznaczeniu położenia głowy objętość docelowa jest zrekonstruowana na podstawie zapisów uzyskanych podczas badań komputerowych, a odpowiednie współrzędne przekazane są do zrobotyzowanego modułu odpowiedzialnego za ruch. Tam wiązka zostaje nacelowana. Podobnie przebiega celowanie za pomocą obrazowania w bardziej konwencjonalnych systemach do radiochirurgii stereotaktycznej z wykorzystaniem akceleratorów liniowych [37].

Postępy w zakresie technik obrazowania pozwoliły bardzo poprawić precyzję radiochirurgii stereotaktycznej i umożliwiły rozwój nowych możliwości. Pierwsze systemy służące radiochirurgii stereotaktycznej wykorzystywały do określenia objętości docelowej obrazy rentgenowskie. Tomografia komputerowa pojawiła się dużo później. Należy koniecznie zdać sobie sprawę z tego, że obrazowanie za pomocą tomografii komputerowej jest w radiochirurgii stereotaktycznej niezbędne z co najmniej dwóch powodów. Po pierwsze, algorytmy wyliczania dawki korzystają z danych zgromadzonych podczas tomografii komputerowej. Chodzi tu o względną gęstość elektronową medium. Po drugie, tomografia komputerowa zapewnia największą dokładność przestrzenną – obrazy uzyskane w CT są wol-

ne od błędów w zakresie geometrii odwzorowania, które są typowe dla obrazów uzyskanych dzięki magnetycznemu rezonansowi jądrowemu (MRI). W celu określenia objętości docelowej system CyberKnife łączy projekcje rentgenowskie i uzyskane w toku tomografii komputerowej. Ponieważ jednak w chwili obecnej wykorzystuje się w diagnostyce również inne niż CT metody obrazowania pojawiła się konieczność wprowadzenia do systemów radiochirurgii stereotaktycznej także danych pozyskanych w toku innych badań obrazowych. Takie zintegrowanie danych możliwe jest dzięki metodom rejestracji obrazów, zazwyczaj nazywanym „fuzją” obrazów. Najczęściej wykonuje się fuzję obrazów pozyskanych w toku tomografii komputerowej z obrazami z magnetycznego rezonansu jądrowego. Początkowo metody fuzji obrazów umożliwiały tylko poprawki o charakterze sztywnych, prostych ruchów, ale nowe algorytmy rejestracji obrazów uwzględniają bardziej złożone odchylenia, co przynajmniej w założeniu pozwala na odkształcanie obrazów. Ostatnio wprowadzone usprawnienia otwierają drogę do wykorzystania w radiochirurgii stereotaktycznej najnowszych metod obrazowania – pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), angiografii rotacyjnej i czynnościowego MRI [38, 39].

Systemy planowania leczenia rozwijano mając na celu optymalizację leczenia. Wraz z tym, jak stosowane techniki stawały się coraz bardziej wyrafinowane, pojawiła się konieczność stworzenia programów komputerowych, które byłyby w stanie sprostać możliwościom radioterapii konformalnej, tj. programów podobnych do tych stosowanych w napromienianiu z modulacją natężenia dawki. Określenie liczby i umiejscowienia wiązek jest w przypadku większości systemów radiochirurgii stereotaktycznej wykonywane przez samego operatora. Niemniej postępowanie takie jest stopniowo wypierane przez techniki planowania odwrotnego, podczas których operator podejmuje decyzje co do mocy dawki i wskazuje ograniczenia, a system sam analizuje i wskazuje optymalne ustawienia aparatury. System CyberKnife, wykorzystując opisany powyżej sposób optymalizacji leczenia oraz system sterowania obrazem ze zrobotyzowanym ramieniem, pozwolił na wprowadzenie do radiochirurgii stereotaktycznej dwóch nowych, niesłychanie istotnych elementów – frakcjonowania dawek oraz radiochirurgii pozaczaszkowej.

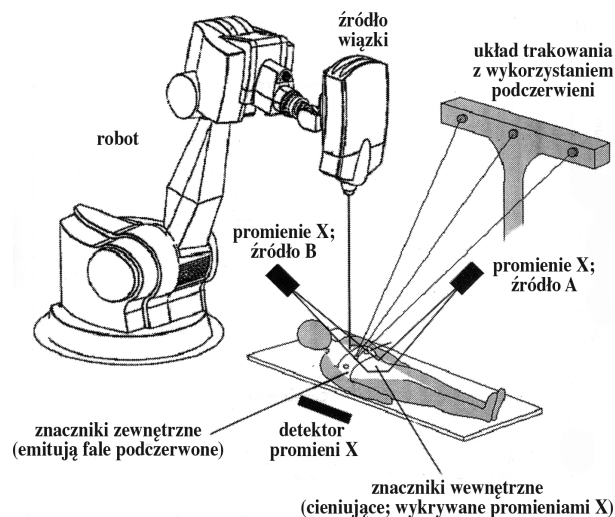
Frakcjonowanie dawek

Początkowo, gdy radiochirurgia stosowana była praktycznie tylko w zakresie neurochirurgii czynnościowej, jej celem było spowodowanie martwicy w obrębie małego obszaru docelowego [12]. W obliczu takiego założenia frakcjonowanie dawek – które z założenia ma na celu poprawę skuteczności kontroli miejscowej i minimalizację martwicy spowodowanej napromienianiem – nie było konieczne. Z tego właśnie powodu w początkowym okresie radiochirurgię stereotaktyczną stosowano z wykorzystaniem pojedynczych dużych dawek. Stopniowo obszary docelowe ewoluowały, napromieniano nie tylko tkankę nerwową, ale również malformacje tętniczo-żylnie oraz łagodne guzy, ale frakcjonowanie dawek było nadal zbędne.

Jednocześnie znany był bardzo istotny korzystny wpływ frakcjonowania dawki na wyniki leczenia guzów szybko proliferujących. Efekt taki został zaobserwowany w radioterapii ogólnej. Radiochirurgia stereotaktyczna z frakcjonowaniem dawek wydaje się być wskazana w przypadku napromieniania dużych objętości tkankowych (ponieważ frakcjonowanie dawki ogranicza możliwość wystąpienia powikłań ze strony zdrowych tkanek) oraz guzów odznaczających się znaczną proliferacją [24, 31]. W przypadku śródczaszkowej radiochirurgii stereotaktycznej sugerowane jest stosowanie hipofrakcjonowania podając od 3 do 5 kolejnych frakcji. Hipofrakcjonowanie zastosowano już w leczeniu objętości tkankowych znacznie większych niż zazwyczaj napromieniane podczas radiochirurgii (40-50 cm³). Frakcjonowanie stosowane jest również coraz częściej w przypadku, gdy obszar docelowy znajduje się w bezpośrednim sąsiedztwie obszarów krytycznych i konieczne jest zachowanie ich prawidłowej funkcji. Jako przykład może posłużyć konieczność zachowania słuchu w przypadku nerwiaków nerwu słuchowego oraz ostrości widzenia w przypadku oponiaków podstawy czaszki [40, 41].

Radiochirurgia stereotaktyczna w leczeniu zmian pozaczaszkowych

Możliwość zastosowania radiochirurgii stereotaktycznej bez ramy, jak ma to miejsce w przypadku aparatury CyberKnife (Ryc. 3), pozwala na przeprowadzanie ablacji ognisk położonych w dowolnym miejscu ciała. W przypadku guzów śródczaszkowych w celu dokładnego umiejscowienia chorego w izocentrum wykorzystuje się po-



Ryc. 3. Schemat systemu CyberKnife stosowanego w Centrum Medycznym Uniwersytetu w Osace. Zapis obserwowanych zewnętrznie ruchów klatki piersiowej i jamy brzusznej odbywa się na zasadzie traktowania z zastosowaniem podcierwieni. Obrazowanie radiologiczne w systemie „stereo” z zastosowaniem podwójnego źródła promieniowania o mocy diagnostycznej służy do zapisywania położenia złotych znaczników wewnętrznych w przestrzeni (3D) w ściśle określonych odstępach czasu podczas napromieniania. Zrobotyzowane ruchome ramię z sześcioma stopniami swobody porusza akcelerator liniowy będący źródłem promieni X o mocy 6 MV, a jego ruchy umożliwiają kompensowanie przemieszczeń związanych z ruchami oddechowymi [47]

zyskane zdjęcia przekrojów kostnych i śródoperacyjne zdjęcia radiologiczne, nakładając punkty odniesienia w obrębie kości czaszki określone w CT na punkty uchwycone podczas wykonywania cyfrowych zdjęć radiologicznych z zastosowaniem dwóch par prostokątnych promieni. Pacjent jest automatycznie przemieszczany aż do momentu idealnego dopasowania wymienionych punktów kostnych. W przypadku zmian pozaczaszkowych istnieje konieczność zdefiniowania trójwymiarowego układu odniesienia, który będzie widoczny zarówno w CT jak i w konwencjonalnych obrazach radiologicznych. W tym celu przed wykonaniem CT umieszcza się w obrębie guza lub blisko niego od 3 do 6 cieniujących znaczników (*fiducials*), które można będzie zidentyfikować podczas obu metod obrazowania. Stanowią one jednoznaczne punkty odniesienia, które można wykorzystać przekazując dane dotyczące współrzędnych obszaru docelowego z obrazów CT do zrobotyzowanego układu referencyjnego [42].

Ponieważ znaczniki znajdują się albo w obrębie guza albo bezpośrednio przy nim możliwe jest wykorzystanie sterowania obrazem opartego na cieniujących znacznikach (śledzenie znaczników – *fiducial tracking*) w celu nakierowywania wiązki na obszary znajdujące się w obrębie tkanki płucnej lub w nadbrzuszu, a zatem przemieszczające się na skutek ruchów oddechowych. W takich sytuacjach obrazowanie radiologiczne służy do precyzyjnego śledzenia przemieszczeń związanych z oddychaniem i przekazuje odpowiednie dane do zewnętrznych źródeł optycznych (*external optical sources* – LED) umocowanych na ścianie klatki piersiowej. Zrobotyzowany układ ruchomy jest połączony z systemem detektorów optycznych śledzących zewnętrzne znaczniki i pozwala na poprawki przemieszczając wiązkę zgodnie z wyliczonym ruchem. System CyberKnife okresowo weryfikuje, czy model korelacji pomiędzy znacznikami wewnętrznymi i źródłami optycznymi zewnętrznymi jest prawidłowy, innymi słowy – weryfikuje czy obszar docelowy znajduje się w wyliczonym położeniu [43, 44].

Wnioski

Kluczowym elementem usprawniającym radiochirurgię stereotaktyczną jest wprowadzenie sterowania obrazem. W przypadku napromieniania zmian śródczaszkowych opisano doskonale wyniki stosowania tej metody – porównywalne z wynikami uzyskanymi przy zastosowaniu unieruchomienia w ramie. Główną zaletą radiochirurgii stereotaktycznej bez stosowania ramy jest ucieczka od konieczności wprowadzania śrub unieruchamiających, co bywa źle tolerowane przez chorych niewspółpracujących. Sterowanie obrazem otworzyło wiele nowych, fascynujących możliwości w zakresie radiochirurgii stereotaktycznej rdzenia kręgowego. Stworzyło całkiem nowe armamentarium neurochirurgiczne, możliwe do wykorzystania zarówno w przypadku zmian łagodnych (oponiaki, nerwiaki, malformacje tętniczo-żylny) jak i złośliwych (pierwotne i wtórne zmiany nowotworowe kręgosłupa).

Bardziej problematyczne jest wykorzystanie radiochirurgii stereotaktycznej w innych lokalizacjach poza-

czaszkowych. Bez względu na to, jak precyzyjne jest skonfigurowanie napromieniania z pól zewnętrznych z aparaturą do radiochirurgii stereotaktycznej, możliwe są odchylenia spowodowane biologiczną charakterystyką obszarów docelowych. Zmiany śródczaszkowe stanowiące wskazanie do radiochirurgii są dokładnie odgraniczone; pozaczaszkowo radiochirurgię stereotaktyczną stosowano dotychczas w przypadku dużych (w porównaniu z napromienianymi w ten sposób zmianami śródczaszkowymi) guzów płuca, trzustki, wątroby, nerki i gruczołu krokowego.

W ograniczonej liczbie ośrodków rozpoczęto już badania I fazy, ale okres obserwacji jest zbyt krótki, aby móc jednoznacznie wypowiedzieć się co do skuteczności metody [45]. My, neurochirurdzy, стоимy w chwili obecnej w obliczu bardzo gwałtownych, rewolucyjnych zmian dotyczących dziedziny, którą dotychczas traktowaliśmy jako wyłącznie naszą. Musimy być przygotowani na dopuszczenie lekarzy innych specjalności i na dzielenie się z nimi swoimi doświadczeniami. Mamy nadzieję, że pozwoli to na znamienne poprawę w zakresie leczenia niektórych bardzo wyniszczających nowotworów nie związanych z ośrodkowym układem nerwowym.

Carlo Cavedon PhD

Department of Medical Physics
San Bortolo Hospital
Viale Rodolfi 37
36100 Vicenza
Italy

Piśmiennictwo

1. Leksell L. Brain fragments. W: Steiner L (red.). *Radiosurgery baseline and trends*. New York: Raven Press; 1992, s. 263-92.
2. Leksell L. A stereotactic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chirurg Scand* 1949; 99: 229-33.
3. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chirurg Scand* 1951; 102: 316-9.
4. Gildenberg PL, Tasker RR. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1996.
5. Larsson B, Leksell L, Rexed B i wsp. Radiosurgery using proton beams. *Nature* 1958; 182: 1222-3.
6. Leksell L, Larsson B, Anderson B i wsp. Lesions in the depth of the brain produced by a beam of high energy protons. *Acta Radiol* 1960; 54: 251-64.
7. Leksell L. Cerebral radiosurgery, gamma thalamotomy in two cases of intractable pain. *Acta Chirurg Scand* 1968; 134: 585-95.
8. Leksell L. Stereotaxis radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chirurg Scand* 1971; 137: 311-4.
9. Kjellberg RN, Koehler AM, Preston WM i wsp. Stereotaxis instrument for use with the Bragg peak of a proton beam. *Confin Neurol* 1962; 22: 183-9.
10. Leksell L. *Stereotaxis and radiosurgery: an operative system*. Springfield: Charles C Thomas; 1971.
11. Arndt J, Backlund EO, Larsson B i wsp. Stereotactic irradiation of intracranial structures: physical and biological considerations. W: Szilka G (red.). *Stereotactic cerebral irradiation*. Amsterdam: Elsevier; 1979, s. 81-2.
12. Steiner L, Leksell L, Forster DMC i wsp. Gamma thalamotomy in intractable pain. *Acta Neurochir* 1980; 52: 174-84.
13. Backlund EO. Stereotactic treatment of craniopharyngiomas. *Acta Neurochir* 1974; 21 suppl: 177-83.
14. Rahn T, Thoren M, Hall K, Backlund EO. Stereotactic radiosurgery in Cushing's syndrome: acute radiation effects. *Surg Neurol* 1980; 14: 85-92.

15. Noren G, Leksell L. Stereotactic radiosurgery of acoustic tumors. W: Szilka G (red.). *Stereotactic cerebral irradiation*. Amsterdam: Elsevier; 1979, s. 241-4.
16. Steiner L, Leksell L, Forster DMC i wsp. Stereotactic radiosurgery in intracranial arteriovenous malformations. *Acta Neurochir* 1974; 21 suppl: 195-209.
17. Barcia-Salorio JL, Hernandez G, Broseta J i wsp. Radiosurgical treatment of carotid-cavernous fistula. *Appl Neurophysiol* 1982; 45: 520-2.
18. Betti O, Derechinsky V. Irradiation stéréotaxique multifasceaux. *Neurochirurgie* 1983; 29: 295-8.
19. Colombo F, Benedetti A, Pozza F i wsp. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery* 1985; 16: 154-60.
20. Hartmann G, Schlegel W, Sturm V i wsp. Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 2: 1185-92.
21. Heifetz MD, Wexler M, Thompson R. Single beam radiotherapy knife: a practical theoretical model. *J Neurosurg* 1984; 60: 814-8.
22. Lutz W, Winston KR, Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *Med Phys* 1986; 13: 611-7.
23. Olivier A, Lotbinière A. Stereotactic techniques in epilepsy. W: Tasker RR (red.). *Neurosurgery: state of the art review*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1987, s. 257-87.
24. Valentino V. Stereotactic radiation therapy in arteriovenous malformations and brain tumors using the Fixter system. *Acta Radiol* 1986; 369: 608-9.
25. Leksell L, Backlund EO. Stereotactic gammacapsulotomy. W: Hitchcock ER, Ballantine HT (red.). *Modern concepts in psychiatric surgery*. Amsterdam: Elsevier; 1979, p. 213-6.
26. Linquist C, Kihlstrom L, Hellstrand E. Functional neurosurgery: a future for Gamma Knife? *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 57: 72-81.
27. Rand RW, Jacques DB, Melbye RW i wsp. Gamma Knife thalamotomy and pallidotomy in patients with movements. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993; 1: 65-92.
28. Barcia-Salorio JL, Roldan P, Hernandez G. Radiosurgical treatment of epilepsy. *Appl Neurophysiol* 1985; 48: 400-5.
29. Colombo F, Pozza F, Chiarego G. Linear accelerator radiosurgery. Current status and perspectives. W: Lunsford LD (red.). *Stereotactic radiosurgery update*. Amsterdam: Elsevier; 1991, s. 37-46.
30. Kjellberg RN. Stereotactic Bragg peak proton beam radiosurgery results. W: Szilka G, (red.). *Stereotactic cerebral irradiation*. Amsterdam: Elsevier; 1979, s. 233-40.
31. Levy RP, Fabrikant J, Philips MH i wsp. Clinical results of stereotactic heavy charged particle radiosurgery of the pituitary gland. W: Steiner L (red.). *Radiosurgery baseline and trends*. New York: Raven Press; 1992, s. 149-54.
32. Alexander EA III, Loeffler JS. Radiosurgery for malignant gliomas. W: Lunsford LD (red.). *Stereotactic radiosurgery update*. New York: Elsevier; 1992, s. 399-406.
33. Casentini L, Colombo F, Pozza F i wsp. Combined radiosurgery and radiotherapy of intracranial germinomas. *Surg Neurol* 1990; 34: 79-86.
34. Coffey RJ. Boost Gamma Knife radiosurgery in the treatment of primary glial tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 61: 59-64.
35. Colombo F, Benedetti A, Zanardo A i wsp. New technique for three-dimensional linear accelerator radiosurgery. *Acta Neurochir* 1987; 39 suppl.: 38-40.
36. Adler JR, Chang SD, Murphy MJ i wsp. The CyberKnife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 60: 124-28.
37. De Salles AA, Pedroso AG, Medin P i wsp. Spinal lesions treated with Novalis shaped beam intensity modulated radiosurgery and stereotactic radiotherapy. *J Neurosurg* 2004; 101 suppl. 3: 435-40.
38. Colombo F, Cavedon C, Francescon P i wsp. Three-dimensional angiography for radiosurgical treatment planning for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2003; 98: 536-43.
39. Stancanello J, Cavedon C, Francescon P i wsp. Development and validation of a CT-3D rotational angiography registration method for AVM radiosurgery. *Med Phys* 2004; 31: 1363-71.
40. Poen JC, Golby AJ, Forster KM i wsp. Fractionated stereotactic radiosurgery and preservation of hearing in patients with vestibular schwannoma: a preliminary report. *Neurosurgery* 1999; 45: 1299-1305.
41. Pham CJ, Chang SD, Gibbs IC i wsp. Preliminary visual field preservation after staged CyberKnife radiosurgery for perioptic lesions. *Neurosurgery* 2004; 54: 799-812.
42. Ryu SI, Chang SD, Kim DH i wsp. Image-guided hypofractionated stereotactic radiosurgery to spinal lesions. *Neurosurgery* 2001; 49: 838-46.
43. Whyte RI, Crownover R, Murphy MJ i wsp. Stereotactic radiosurgery for lung tumors: preliminary report of a phase I trial. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1097-101.
44. King CR, Lehmann J, Adler JR i wsp. CyberKnife radiotherapy for localized prostate cancer: rationale and technical feasibility. *Technol Cancer Res Treat* 2003; 2: 25-30.
45. Koong AC, Le QT, Ho A i wsp. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1017-21.
46. Walstam R. A historical review on radiotherapeutic applications. W: Bernier J (red.). *1895-1995 Radiation oncology: a century of progress and achievement*. Leuven: European Society for Therapeutic Radiology & Oncology (ESTRO); 1995, s. 19-46.
47. Schweikard A, Shiomi H, Adler J. Respiration tracking in radiosurgery. *Med Phys* 2004; 31: 2738-41.

Otrzymano: 10 listopada 2005

Przyjęto do druku: 15 stycznia 2006