

Od statycznej 3D-konformalnej do dynamicznej 4D- obrazowo i molekularnie monitorowanej radioterapii

Bogusław Maciejewski, Leszek Miszczyk, Rafał Tarnawski,
Rafał Suwiński

Raport jest przeglądem problemów przedstawionych na VII Konferencji „Dawka, Czas i Frakcjonowanie w Radio-Onkologii, Madison, 2005” uzupełniony komentarzem autorów. Problematykę Konferencji przedstawiono w 3 podrozdziałach obejmujących zagadnienia oznaczenia obszaru guza nowotworowego i ruchomości narządów, frakcjonowania dawki promieniowania oraz molekularnych modyfikatorów odpowiedzi guza na napromienianie, uzupełnione o komentarz autorów. Wyznaczone kierunki rozwoju radioterapii koncentrują się na zwiększeniu precyzji planowania i realizacji radioterapii poprzez dynamiczną fuzję obrazowania TK-NMR-PET oraz na coraz szerszym wykorzystaniu molekularnych markerów predykcyjnych i modyfikatorów w radioterapii. Te dwa główne pola zainteresowań są przedmiotem intensywnych badań w ośrodkach światowych. Coraz więcej dowodów klinicznych wskazuje, że w wielu sytuacjach klinicznych, radioterapia jako leczenie samodzielne jest zastępowana przez jednoczasową radiochemioterapię, ale słowo „chemio-”, nie ogranicza się tylko do leków cytostatycznych, ale uwzględnia również molekularną modyfikację efektu promieniowania.

Słowa kluczowe: konformalna radioterapia monitorowana molekularnie i obrazowo, frakcjonowanie, chemio-radioterapia

Ciesząca się światową renomą konferencja „Czas, dawka i frakcjonowanie” ma już ponad 28-letnią tradycję. Odbywa się zawsze w Madison w stanie Wisconsin. Choć liczba uczestników i zaproszonych wykładowców jest ograniczona, to jednak to organizowane co cztery lata spotkanie stanowi ważne wydarzenie. Istotną zaletą Konferencji jest jej charakter – każdorazowo podsumowuje ona dokonania w dziedzinie radioterapii z ostatnich czterech lat przedstawiając najbardziej obiecujące nowości oraz wskazuje kierunki rozwoju na następne cztery lata.

W ciągu ostatniego dziesięciolecia postęp w zakresie technologii, fizyki, biochemii oraz na poziomie molekularnym stworzył ogromny potencjał w zakresie możliwości eskalacji dawek promieniowania. Nowe narzędzia oddane do dyspozycji radioterapeutów umożliwiają zogniskowanie promieniowania w obszarze tarczowym guza przy równoczesnej ochronie zdrowych tkanek poprzez konformalną dystrybucję dawki, z jej gwałtownym spadkiem w obrębie narządów krytycznych. Podczas kiedy w trakcie VI Konferencji skoncentrowano się na zmianie frakcjonowania i na wynikach leczenia, obecna VII Konferencja poświęcona była precyzyjnemu określaniu obszaru tarczowego, statycznemu obrazowaniu 3D i dynamicznemu i molekularnemu obrazowaniu 4D i radioterapii modułowanej molekularnie.

Wg Bentzena, konsekwentnie zmierzamy ku wprowadzeniu tzw. radioterapii teragnostycznej (opartej na wiedzy o tym, jak leczyć). Radioterapia teragnostyczna opiera się na wykorzystaniu danych biologicznych charakteryzujących nowotwór indywidualnego pacjenta w celu wyboru optymalnej dla tego pacjenta metody postępowania terapeutycznego, aby zwiększyć zysk terapeutyczny w porównaniu do obowiązujących standardów.

Obrazowanie guza i określenie obszaru docelowego

Przejście od obrazowania statycznego (diagnostyka i planowanie leczenia) do dynamicznego (monitorowanie leczenia) stało się podstawowym elementem zapewniającym zwiększenie precyzji, zarówno podczas planowania leczenia, jak i w trakcie napromieniania. Dotyczy to szczególnie radioterapii konformalnej 3D-4D i IMRT. Haslam z Chicago wykazał, że statyczne planowanie leczenia z zastosowaniem pojedynczego histogramu dawki w objętości może nie być reprezentatywne dla rozkładu podanej dawki i może przyczynić się do podania zbyt małej dawki na określony obszar tarczowy (*clinical target volume*, CTV) lub zbyt dużej dawki na obszar narządów krytycznych (*organs at risk*, OAR). Gregoire z Brukseli przedstawił wyniki szeroko zakrojonych badań nad błędami w zakresie graficznego definiowania GTV guza pierwotnego oraz znacznych odchyień w zakresie definicji CTV1 i CTV2 spowodowanych nieprecyzyjną interpretacją statycznych obrazów tomografii komputerowej. No-

we techniki obrazowania, takie jak wzmocniony dynamicznie DCE NMR (przedstawiony przez Linga ze Memorial Sloane Kettering CC w Nowym Jorku), FDG-PET, 18F-MISO PET i FLT-PET z zastosowaniem 3'-deзокsyfluorotymidyny (Jeraj z Madison) stosowane w połączeniu z fuzją obrazowania, znacznie zwiększają precyzję oznaczenia granic guza i narządów kluczowych. Ponadto umożliwiają one czynnościowe obrazowanie stopnia niedotlenienia guza oraz intensywności repopulacji nowotworu. Wg Linga obrazowanie z zastosowaniem techniki FLT-PET może dostarczyć ilościowych danych charakteryzujących tempo proliferacji guza. Wzmożenie FLT pozwala wcześniej rozpoznać przyspieszoną repopulację, natomiast znamienne obniżenie FLT pozostaje w bezpośrednim związku z zanikiem komórek nowotworowych. Metcalfe z Australii przedstawił dynamiczny program Beam-Eye-Views (BEVs) dla sprawdzenia wiarygodności rozkładu planowanej dawki promieniowania w przypadku stosowania techniki IMRT.

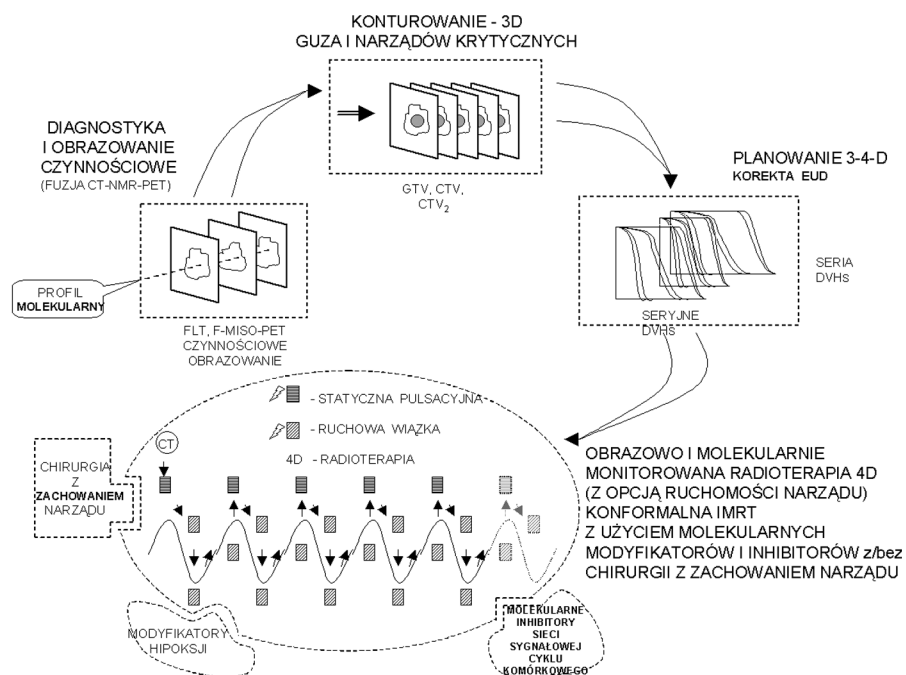
Tomoterapia (IMRT połączone jednocześnie z CT) stosowana jest od końca lat dziewięćdziesiątych, głównie na terenie ośrodka w Madison, aczkolwiek w ciągu ostatnich lat powstało kilka nowych ośrodków na terenie Stanów Zjednoczonych i Kanady. Kupelian z Orlando przedstawił elegancką technikę IMRT/tomoterapii stosowaną w leczeniu raka prostaty. Obrazowanie CVCT z zastosowaniem wiązki stożkowej, następnie adaptowane i sprzężane z przyspieszaczem spiralnym TomoTherapy HiArt II, w tym samym pomieszczeniu, pozwala na prowadzenie wysoce precyzyjnej radioterapii konformalnej. Komputerowo sterowany stół terapeutyczny umożliwia odwrócone planowanie leczenia z zastosowaniem różnych kątowych ustawień stołu, zmiennego rozstawu szczęk oraz czynników modulujących. Przed każdym etapem leczenia generowane są obrazy pozyskiwane techniką tomografii komputerowej uwzględniające rozkład dawek rzędu 1-3 cGy na każdy skan. Obrazy te poddawane są fuzji z wyjściowymi obrazami CT uzyskanymi w trakcie planowania leczenia, co umożliwia ułożenie chorego zgodnie z współrzędnymi ustalonymi podczas symulacji i planowania. Rozkład dawek analizowany jest codziennie i ocena obejmuje odchylenia dozymetryczne w wyznaczonym obszarze tarczowym i w zdrowych tkankach. To zapewnia realizację radioterapii monitorowanej obrazowo i dozymetrycznie (IGTR).

Oprócz niedokładności w definiowaniu granic obszarów GTV, CTV1 i CTV2 ruchomość narządów ma istotny wpływ na precyzję leczenia promieniami. Zmiany położenia organów wywołane czynnościami fizjologicznymi mogą być znaczące. Przykładowo, ruchy oddechowe mogą spowodować przemieszczenie wątroby nawet o 5 cm w płaszczyźnie strzałkowej, co z kolei powoduje istotne przemieszczenia w obrębie nadbrzusza i dolnych obszarów klatki piersiowej. Przemieszczenie się narządów związane z czynnością serca, perystaltyką jelit, wypełnieniem światła żołądka, odbytnicy lub pęcherza moczowego, jak również z przełykaniem, może również zachodzić w trakcie seansu terapeutycznego. Co więcej, pacjenci mogą nieświadomie zmieniać położenia ciała podczas napro-

mieniania, na przykład w związku z niewygodnym ułożeniem.

Dawson z PMH w Toronto skoncentrował się na działaniach pozwalających kompensować zmiany położenia związane z różnymi torami oddychania, do których zaliczał celowe płytkie oddychanie, głębokie oddechy oraz zatrzymanie oddechu w różnych momentach cyklu oddechowego, poprzez zastosowanie tzw. radioterapii bramkowanej (IGRT – *image gated radiotherapy*) oraz śledzenia przemieszczenia guza w czasie rzeczywistym. Wśród licznych metod stosowanych w ramach bramkowanej radioterapii najwydajniejsza wydaje się być metoda ekspozycji wiązki promieniowania wyłącznie w jednej i tej samej fazie cyklu oddechowego. Ruchomość guza obserwowana w czasie rzeczywistym możliwa jest dzięki fluoroskopowemu systemowi śledzenia i wizualizacji cieniujących znaczników. Akcelerator liniowy zaprogramowany jest tak, aby prowadzić napromienianie wyłącznie w momencie, gdy dany znacznik znajdzie się w obrębie zdefiniowanego punktu. Jeśli guz przemieszcza się poza obszar napromieniany, wówczas zgodnie z jego ruchem przemieszczają się listki kolimatora, stół terapeutyczny lub cały przyspieszacz, tak aby guz zawsze był w zasięgu wiązki promieniowania, przez cały czas jej ekspozycji. Schemat przedstawiony na Rycinie 1 przedstawia taką procedurę napromieniania krok po kroku, zaczynając od pozyskania obrazów topograficznych i czynnościowych w celu wyznaczenia konturów napromienianego obszaru techniką 3D. Planowanie 3D oparte jest na serii histogramów dawki w objętości (DVHs) w celu optymalizacji leczenia. Najprostszym rozwiązaniem jest prowadzenie napromieniania tylko w tej samej fazie cyklu oddechowego. Zasada tej metody zbliżona jest do zasady tomoterapii lub brachyterapii pulsacyjnej.

Podsumowując, należy zaznaczyć, że w chwili obecnej użycie niedostatecznej liczby DVH opartych na serii kilku obrazów TK wykonywanych w zbyt dużych odstępach, nawet jeżeli wykorzystuje się MLC nie oznacza, że samo planowanie i radioterapia jest konformalna. Podczas trwania Konferencji wielokrotnie podkreślano, że termin „konformalny” jest bardzo często nadużywany. Technologiczne wyrafinowane przyspieszacze i inne systemy to zaledwie narzędzia, wykorzystanie których nie jest jednoznaczne ze stosowaniem radioterapii konformalnej – wiedza i doświadczenie mają co najmniej takie samo, a nawet większe znaczenie. A zatem radioterapia konformalna jest czasem tylko z nazwy, ale nie jest w rzeczywistości wykonana. W Tabeli I przedstawiono kryteria, które uznano za wymagane, aby radioterapię móc określić jako konformalną. Należy pamiętać, że kolejne etapy realizacji radioterapii konformalnej 3D lub IMRT mogą być źródłem wielu wątpliwości, wliczając w nie błędy w zakresie oznaczenia granic guza, błędy marginesów związane z obecnością mikroskopijnych ognisk nowotworu oraz błędy ustawienia, które mogą znamienne zmniejszać przewidywane prawdopodobieństwo miejscowego wyjałowienia nowotworu. Nawet bardzo małe lub fizyczne „zimne punkty” w obrębie CTV mogą zniweczyć wszelkie zalety tej metody. Z drugiej strony przemieszczanie się na-



Ryc. 1. Schemat etapów realizacji radioterapii 4D uwzględniającej ruchomość narządu

Tab. I. Aktualnie rekomendowane kryteria dla konformalnej radioterapii 3D (IMRT)

Procedury i etapy	Realizujący
KTO i CO? (kwalifikacja)	
Guzy w bliskim sąsiedztwie narządów krytycznych (OARs), których dawki tolerancji są znaczenie niższe niż Dawka Lecząca Guz Nowotworowy (TCD)	RT
Guzy o wyraźnie zdefiniowanych granicach i przewidywalnym zasięgu ognisk mikroskopowych	RT
Guzy o pośredniej lub niskiej promieniowrażliwości, niejednorodnej gęstości komórkowej i/lub obecnych lub przewidywanych ogniskach hipoksycznych	RT
Główne guzy o pośredniej lub obniżonej szansie miejscowego wyleczenia (TCP $\leq 50\%$)	RT
KIEDY?	
Wyłączna radioterapia z intencją jednoczesowej eskalacji dawki promieniowania (SIB)	RT
Przed- lub pooperacyjna radioterapia (przy niepewnych marginesach operacyjnych w bliskim sąsiedztwie narządu krytycznych)	RT, CH
Jako uzupełniająca dawka (<i>boost</i>) po konwencjonalnej radioterapii	RT
Skojarzona jednoczesowo z chemioterapią.	RT, OK
JAK?	
Seryjne obrazy TK w opcji częstotliwości 3D-CT (ok. 5 mm)	RT, RD
Trójwymiarowa rekonstrukcja guza i narządów krytycznych	RT, RD
Oznaczenie granic GTV, CTV ₁ ... CTV _n , PTV	RT, FM
Trójwymiarowa symulacja z wizualizacją wiązek (BEV)	TR, RT
Trójwymiarowe planowanie radioterapii z co najmniej kilkoma fizycznymi histogramami (DVH) i Biologicznie Znormalizowanymi Histogramami (BNDVH) w celu wyboru warunków optymalnych	RT, FM
Interpretacja histogramów DVH dla narządów krytycznych (OARs) w relacji do dawek i objętości ograniczających (tolerancji) oraz analiza rozkładu biologicznie znormalizowanych histogramów BNDVH poza wartościami granicznymi (krytyczne!)	RT
Wybór optymalnych parametrów fizycznych i technicznych	RT
Unieruchomienie i ułożenie pacjenta przy pierwszej dawce frakcyjnej, obrazowanie portali (PVI), dozymetrii <i>in vivo</i> , weryfikacja ruchomości narządowej	TR, FM, RT
Monitorowanie obrazowania portali (PVI) przy każdej frakcji	TR
Standardowa dozymetria <i>in vivo</i> po podaniu połowy planowanej dawki lub w przypadku znaczącej regresji guza	FM
Resymulacja weryfikacji pozycji i unieruchomienia chorego z powtórным planowaniem radioterapii, jeżeli wymagana	RT, FM, TR

Legenda SIB – jednoczesowy *boost* w standardowym obszarze napromieniania, RT – specjalista radioterapii, CH – chirurg onkolog, OK – onkolog kliniczny, RD – radiolog, FM – fizyka medyczna, TR – technik radioterapii

rzędów stanowi czynnik krytyczny nawet w sytuacji, gdy wszystkie procedury etapowe zostały wykonane precyzyjnie i właściwie. A zatem potencjalnym zagrożeniem podczas stosowania technicznie wyrafinowanej radioterapii jest niedostateczna precyzja wykonania. To tłumaczy pilną konieczność zastąpienia obrazowania statycznego obrazowaniem dynamicznym opartym na fuzji CT-NMR-PET, czynnościowym obrazowaniu obszarów niedotlenienia w obrębie guza, obszarów intensywnej proliferacji, z uwzględnieniem profilu molekularnego guza. Pozwala to istotnie zwiększyć precyzję oznaczenia konturów guza i zdrowych tkanek, zdefiniowanie stabilności narządów oraz oceny komórkowej i czynnościowej niejednorodności nowotworu. Dopiero uwzględnienie tych wszystkich elementów będzie istotnym krokiem naprzód i pozwoli zwiększyć zysk terapeutyczny w radioterapii. Ponadto Bentzen, Niemierko i Withers jednoznacznie dowiedli, że w celu pełnego wykorzystania możliwości technologicznych i precyzji obrazowania konieczne jest poszerzenie i wykorzystanie wiedzy radiobiologicznej. W przypadku radioterapii konformalnej 3D i 4D i IMRT, jednorazowe i statyczne obrazowanie DVH określające zależność pomiędzy dawką i napromienianą objętością często może być mylące. Wybór metody frakcjonowania dawki promieniowania można uznać za optymalny dopiero po uzupełnieniu planowania o ocenę rozkładu dawek biologicznych z wykorzystaniem modelu liniowo-kwadratowego.

Optymalizacja frakcjonowania dawki promieniowania

Przyjmując, że planowanie radioterapii i jej realizacja są wysoce precyzyjne, wszelkie możliwe błędy techniczne i dozymetryczne można znacząco ograniczyć poprzez codzienne (wykonywane pomiędzy kolejnymi seansami terapeutycznymi) monitorowanie z zastosowaniem obrazowania CT (PET). Umożliwia to korekcję różnic pomiędzy dawką podaną, a zaplanowaną i zapisaną. Biorąc pod

uwagę zachodzącą podczas procesu terapeutycznego regresję guza (węzłów) należy pamiętać, że zazwyczaj dochodzi do zmian w zakresie pierwotnie określonej topografii guza i narządów krytycznych. W wielu przypadkach zmiany te mogą być znaczące. Konieczna staje się ponowna symulacja, planowanie i weryfikacja rozkładu dawki promieniowania, w celu zachowania warunków technicznych i fizycznych zgodnie z pierwotnie zaplanowanymi. Niektóre ośrodki już wprowadziły codzienne monitorowanie i modyfikowanie napromieniania w oparciu o wyniki badań obrazowych. Proces ten nosi nazwę tzw. adaptowanej radioterapii (*generalized adaptive radiotherapy*). U podstaw jej leży zasada, że obszar napromieniany i otaczające tkanki zdrowe mają otrzymać dawkę promieniowania zgodnie z zaplanowaną. Oznacza to możliwość modulacji w czasie i przestrzeni nienapromienionych uszkodzeń DNA. Powyższe założenia i sposoby ich wprowadzenia do praktyki klinicznej omówione były przez kilku wykładawców – Mackie'go z Madison, Metcalfe'a z Wollongong w Australii i Altmana z Chicago.

W sytuacji, gdy zapewniona jest precyzja w zakresie parametrów technicznych i fizycznych, sposób frakcjonowania dawki promieniowania nabiera krytycznego znaczenia dla skuteczności leczenia. K. Ang z MDACC w Houston dokonał przeglądu wyników licznych kontrolowanych badań klinicznych nad niekonwencjonalnymi sposobami frakcjonowania dawki, rekomendując niektóre spośród nich jak standardy terapeutyczne (Tab. II). Bentzen postulował, że w razie konieczności użycia dawki uzupełniającej (*boost*) powinna ona wynosić co najmniej 14 Gy, choć według danych klinicznych należałoby preferować dawkę zbliżoną do 21 Gy. Bardzo istotne jest, aby tzw. *boost* podany był w możliwie najkrótszym czasie. Kontynuując dyskusję nad tym zagadnieniem Withers i Lee jednoznacznie udokumentowali, że korzystny efekt dawki uzupełniającej zależy od szacowanego wstępnie prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia (*local tumour control probability* – LTCP) oraz od wartości tej

Tabl. II. Zmienne sposoby frakcjonowania dawki promieniowania z użyciem techniki modulacji intensywności dawki (IMRT) o skuteczności wyższej, niż konwencjonalna radioterapia z dawką całkowitą 66-70 Gy w dawkach frakcyjnych 2,0 Gy, rekomendowane przez K.K. Anga

Podstawowe	
66-72 Gy w dawkach frakcyjnych 1,8-2,0 Gy w czasie 6 tygodni (dwie frakcje dziennie w ciągu 5-12 dni)	
79,2-81,6 Gy w dawkach frakcyjnych 1,2 Gy w czasie 7 tygodni (dwie frakcje dziennie w ciągu całego cyklu leczenia)	
Szczegółowe dla IMRT	
dla T_1-T_2	
CTV ₁ : 66 Gy w 30 frakcjach w ciągu 6 tygodni (dawka frakcyjna = 2,2 Gy)	
CTV ₂ : 54 Gy w 30 frakcjach w ciągu 6 tygodni (dawka frakcyjna = 1,8 Gy) [ognisko subkliniczne]	
dla T_3-T_4	
CTV ₁ : 70 Gy w 35 frakcjach w ciągu 6 tygodni (dawka frakcyjna = 2,0 Gy)	
CTV ₂ : 56-59,5 Gy w 35 frakcjach w ciągu 6 tygodni (dawka frakcyjna = 1,6-1,7 Gy) [bez jednoczesowej chemioterapii]	
IMRT z jednoczesową chemioterapią	
CTV ₁ : 70 Gy w 35 frakcjach w ciągu 7 tygodni	
CTV ₂ : 52,5-56 Gy w 35 frakcjach w ciągu 7 tygodni (dawka frakcyjna = 1,5-1,6 Gy)	

dawki. Największych korzyści można spodziewać się w sytuacjach, gdy szacowane LTCP jest umiarkowane ($\leq 50\%$) i obszar objęty dawką *boostu* jest zbliżony do planowanej objętości GTV. A zatem nie jest uzasadnione stosowanie *boostu* przy użyciu zbyt małych pól napromieniania lub we wczesnych stadiach choroby nowotworowej, dla których LTCP i tak jest wysokie ($\geq 80\%$).

Maciejewski przedstawił odległe wyniki napromieniania w systemie 7-dniowym (CAIR-I) wykazując, że pozwala ono uzyskać 35% zysk w zakresie 6-letniego wyleczenia miejscowego i przeżycia bez obecności nowotworu, w porównaniu do konwencjonalnego napromieniania 5-dniowego. Dzięki zmniejszeniu wartości dawki frakcyjnej schemat 7-dniowy jest bezpieczny dla pacjenta i ostry odczyn śluzówkowy jest tolerowany przez chorych. Nadal jednak pozostaje otwarte pytanie, czy podanie 7 frakcji w 7 dni (wliczając weekend) jest skuteczniejsze, niż podanie 7 frakcji w 5 dni (z wyłączeniem weekendu, tzw. *concomitant boost*). Kontrolowane badanie kliniczne CAIR-II którego celem jest uzyskanie odpowiedzi na to pytanie nadal trwa. Warto zaznaczyć, że badania CAIR-I i CAIR-II dostarczyły wielu cennych informacji dotyczących ostrych odczynów śluzówkowych. Po pierwsze wykazano, że pięciopunktowa skala EORTC/RTOG nie jest wystarczająco dokładna aby umożliwić punktową ocenę stopnia nasilenia zapalnego odczynu śluzówek, jako że stopień 4 może odpowiadać różnym stopniom nasilenia odczynu i, co więcej, wszelkie zaburzenia czynnościowe oraz dolegliwości subiektywne pojawiają się powyżej 4 stopnia, pomimo że są do niego wliczane. Wydaje się zatem, że system Dische'a jest lepiej dostosowany dla ilościowej oceny i rejestracji ostrych reakcji śluzówkowych. Po drugie, wiarygodność stopnia nasilenia reakcji śluzówkowych zależy od częstości, z jaką przeprowadza się ocenę. Wstępne wyniki uzyskane w trakcie badania CAIR-II wskazują, że przebieg ostrego zapalenia śluzówek ma charakter fałowy i precyzja oceny wymaga, aby była ona prowadzona regularnie co najmniej trzy razy w tygodniu. Jeśli jest ona prowadzona nieregularnie, lub regularnie, ale rzadko (np. jeden raz w tygodniu) to dochodzi do pominięcia wielu objawów, w wyniku czego częstość występowania rozlanego odczynu zapalnego błon śluzowych (*confluent mucositis*) może być niedoszacowana o co najmniej 30-40%.

Suwiński przedstawił wstępny raport z badania poproceduralnego CAIR chorych na raka w regionie głowy i szyi. W porównaniu do grupy kontrolnej leczonej zgodnie z konwencjonalnym protokołem w grupie p-CAIR rozlany odczyn zapalny śluzówek występował częściej, trwał dłużej i miał cięższy przebieg, ale pomimo to było dość dobrze tolerowane przez chorych. Miszczyk wykazał, że przyspieszona, hiperfrakcjonowana radioterapia z planowaną przerwą (CHA-CHA) polegająca na podaniu 64 Gy w ciągu 28 dni jest postępowaniem skutecznym w miejscowo zaawansowanym raku głowy i szyi, w stadium T3-4 N2-3 i zapewnia 2-letnie miejscowe wyleczenie u 44% chorych. Analizując sygnały spektroskopowe 1H-MRS *in vivo* Tarnawski wykazał, że biochemiczne zmiany popromienne w mózgu zachodzą również poza obszarem napromienianym. Nasuwa się zatem przypuszczenie, że

ostra reakcja zachodząca w obrębie zdrowych tkanek nie jest tylko ograniczona do obszaru napromienionego lecz przeciwnie, może mieć uogólnione skutki biochemiczne i czynnościowe.

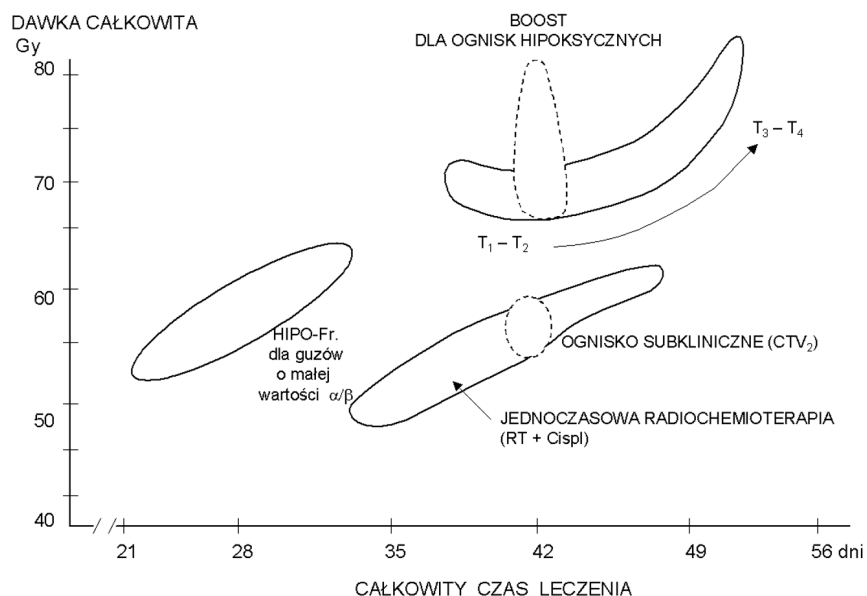
Pomimo że niektórzy autorzy mają wątpliwości odnośnie wiarygodności niskiej wartości współczynnik alfa/beta dla raka gruczołu krokowego Ritter z Madison przedstawił wstępne wyniki trójramiennego kontrolowanego badania klinicznego zaprojektowanego przez J. Fowler. W tym badaniu użyto trzech sposobów frakcjonowania dawki: 64,7 Gy w 22 frakcjach z dx = 2,94 Gy, 58,08 Gy w 16 frakcjach po 3,63 Gy oraz 51,6 Gy w 12 frakcjach po 4,3 Gy. Badanie prowadzono w trzech grupach chorych na raka gruczołu krokowego, stosując technikę IMRT monitorowaną obrazowaniem. Ostre odczyny ze strony odbytnicy i pęcherza moczowego były ograniczone i dobrze tolerowane przez pacjentów, bez względu na to, czy otrzymywali oni cztery czy pięć frakcji w ciągu tygodnia. Wg grupy z Madison hipofrakcjonowanie stwarza potencjalne korzyści terapeutyczne, ekonomiczne i logistyczne.

Podsumowując prezentacje i dyskusje nad frakcjonowaniem dawki należy stwierdzić, że klinicytom przedstawiono rekomendacje wprowadzenia do codziennej praktyki niektórych niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowania radioterapii (Ryc. 2) i w większości z nich zalecane jest wykorzystanie technik IMRT. W chwili obecnej postępy biologii molekularnej zachęcają do poszukiwania wybiórczych i selektywnie działających czynników zmagających odpowiedź ze strony guza nowotworowego.

Nowe podejścia terapeutyczne wykorzystujące inhibitory i modyfikatory molekularne

Tannock z PMH w Toronto dokonał przeglądu wyników badań dotyczących chemioterapii stosowanej jednocześnie z radioterapią. W zakresie poprawy osiąganego przeżycia wyniki badań nad jednoczesną radio-chemioterapią dostarczają dowodów klinicznych na poziomie 1 w zakresie raków głowy i szyi, szyjki macicy i niedrobnokomórkowego raka płuca oraz dowodów na poziomie 2 w odniesieniu do guzów mózgu (glejaków), raka przelyku, oraz raków odbytnicy i pęcherza.

Odnotowano wprawdzie wzrost zysku terapeutycznego, ale kosztem zwiększonej toksyczności. Jednakże wzrost efektu cytotoksycznego w guzie w wyniku stosowania radiochemioterapii był wprawdzie wyższy niż jego toksyczność wobec zdrowych tkanek. Generalnie wiadomo, że chemioterapia neoadiuwantowa podawana przed radioterapią nie poprawia wyników leczenia lub wpływa na nie w znikomy sposób. Chemioterapia adiuwantowa może być skuteczna, ale tylko w przypadku niektórych nowotworów, na przykład raka piersi. Ponieważ guz pierwotny może być skutecznie leczony miejscowo przy użyciu chirurgii i radioterapii, podczas gdy cytostatyki mogą eliminować mikroogniska komórek nowotworowych, nie ma konieczności poszukiwania interakcji pomiędzy chemioterapią, radioterapią lub chirurgią i planowanie takich badań wydaje się nieistotne poznawczo i użytkownie. W przypadku takich nowotworów, jak raki regionu głowy i szyi,



Ryc. 2. Zakresy dawek promieniowania i czasów leczenia promieniami techniką modulacji intensywności dawki (IMRT) chorych na raka regionu głowy i szyi oraz prostaty rekomendowany przez VII Konferencję „DTF”

w przypadku których przerzuty odległe są rzadkie, jest mało prawdopodobne aby chemioterapia ukierunkowana na mikroprzerzuty stała się wiodącą metodą leczenia przyczyniającą się znamienne do poprawy wyników. Wręcz przeciwnie, odległe korzyści można osiągnąć poprzez poprawę skuteczności leczenia miejscowego.

Kontynuując swoje wystąpienie Tannock skrytykował koncepcję badań nad zwiększeniem chemo-radio-wrażliwości nowotworu, jako że jedynym procesem, który może prowadzić do wybiórczego uwrażliwienia komórek na napromienianie, jest ich niedotlenienie, a preparaty cytotoksyczne nie są radioczułymi w warunkach hipoksycznych. Aktywność leków cytotoksycznych wobec szybko proliferujących komórek nowotworu jest również mało prawdopodobna, ponieważ stosowane zazwyczaj dawki są niewystarczające, aby wyrzucić efekt cytotoksyczny na subpopulację komórek przeżywających napromienianie i których repopulacja ulega gwałtownemu przyspieszeniu. Selektywna toksyczność wobec hipoksycznych komórek guza jest również mało prawdopodobna, ponieważ oprócz tiripazaminy, która ma tę właściwość, pozostałe cytostatyki są nieselektywne lub wykazują dużą aktywność wobec komórek dobrze utlenianych.

Tannock podkreślił, że wśród guzów nowotworowych istnieje zadziwiająca różnorodność w zakresie chemo-wrażliwości i że jest ona niezależna od tego, czy lek powoduje śmierć komórek, czy też hamuje proliferację, czy wreszcie posiada jeszcze inny mechanizm działania. Z tego powodu stosowanie jednocześnie z radioterapią, z użyciem tych samych leków w leczeniu tych samych nowotworów u różnych pacjentów będzie mieć ograniczoną korzyść.

Stosowanie molekularnych inhibitorów i modyfikatorów w oparciu o profil molekularny nowotworu (ekspresji genów) wydaje się być obecnie jednym z najbardziej obiecujących obszarów onkologii. Jest to radioterapia

celowana molekularnie (*molecular-targeting* RT). W opinii Harrari'ego z Madison badania inhibitorów EGFR zarówno w klasie przeciwciał monoklonalnych, jak i w klasie inhibitorów kinazy tyrozynowej, zademonstrowały ich aktywność w warunkach klinicznych. Trzy inhibitory EGFR – przeciwciało monoklonalne cetuximab (Erbix) oraz niskocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej: grefitinib (Inessa) i erlotinib (Tarceva) – zostały już zatwierdzone do użycia w praktyce. Badanie III fazy prowadzone w grupie chorych na raka w regionie głowy i szyi wykazało, że chorzy z niską ekspresją EGFR mają o 30% lepsze odległe rokowanie. Stosując inhibitor EGFR, cetuximab, jednocześnie z radioterapią uzyskano 10% wzrost wyleczenia miejscowego oraz 9% wzrost przeżyć całkowitych. Jednakże ogólne korzyści płynące ze stosowania inhibitorów EGFR są bardzo skromne, jeżeli odnieść je do wszystkich typów raka. Należy mieć na uwadze, że wiedza o biologii nowotworów dostarcza przekonujących dowodów na to, że komórki nowotworowe wykorzystują sieć szlaków sygnalizacyjnych i są zdolne do sprawnego adaptacji. W sytuacji zablokowania jednego szlaku przez wybiórczy inhibitor, komórka wybiera inny szlak, aby przetrwać i kontynuować czynności życiowe.

Harari i Ang zasugerowali, że należy rozważyć blokadę transdukcji sygnałów na kilku poziomach jednocześnie, stosując równocześnie inhibitor EGFR, inhibitory innych receptorów ErbB, takich jak HER-1, HER-3 i HER-4 razem z blokowaniem szlaków VEGFR, sygnałami EGFR i COX-2 oraz blokadą PI3K wrażliwą na promieniowanie, podczas gdy inhibitory VEGFR będą hamować angiogenezę nowotworową. Zastosowanie inhibitorów angiogenezy może prowadzić do zahamowania rozplemu naczyń nowotworowych oraz poprawić proliferację i utlenianie. Wg Camhausena z NCI w Bethesda inhibitory VEGFR stanowią bardzo obiecującą grupę preparatów, które mogą znaleźć zastosowanie w le-

czeniu glejaka wielopostaciowego. Wydaje się, że główną przyczyną bardzo złych wyników leczenia u chorych na glejaka wielopostaciowego nie jest wewnątrzkomórkowa promienio- i/lub chemiooporność, ale raczej ogromna zdolność tego nowotworu do neoangiogenezy. Zastosowanie inhibitorów VEGFR w połączeniu z radioterapią pozwoliło osiągnąć bardzo obiecujące wyniki wstępne*.

Interesujące wyniki badania klinicznego przedstawił Mehta z Madison. W ramach badania jednocześnie z napromienianiem mózgu z pól zewnętrznych podawano przez 6 tygodni Temozolomid i następnie kontynuowano podanie kolejnych sześć cykli. Temozolomid jest czynnikiem alkilującym powodującym metylację DNA. Kluczowym elementem jego działania jest metylacja guaniny w pozycji 06. W normalnych warunkach uszkodzenie to jest naprawiane przez enzym AGAT. W wyniku podawania temozolomidu dochodzi do metylacji enzymu AGAT, a zarazem jego inaktywacji, co czyni AGAT enzymem samobójczym. Inaktywacja AGAT wpływa na znamienne poprawę wyników leczenia – przeżycie dwuletnie wzrasta do 48% w porównaniu z 14% w sytuacji, gdy ten enzym jest aktywny lub nie uległ metylacji. Niemniej, nawet w sytuacji gdy enzym AGAT jest inaktywowany, cytotoksyczność temozolomidu może być ograniczona. Dane przedkliniczne sugerują, że do indukowania apoptozy może dochodzić w obecności nie zmutowanej formy białka p53, a zatem nie można w tym przypadku mówić o jednym prostym sposobie leczenia glejaków wielopostaciowych. Wiadomo, że regulacja EGFR, zwłaszcza na drodze ekspresji zmutowanej formy EGFR, jest często spotykana w glejakach wielopostaciowych i że zjawisko to może być korzystne dla komórek nowotworowych ułatwiając ich przeżycie. Drugi krytyczny element to niezahamowana aktywność kinazy PI3 związana z mutacją w genie PTEN. Aktywacja w komórkach guza takiego szlaku uniemożliwia apoptozę. Zostały już opracowane odpowiednie inhibitory, które stosuje się w skojarzeniu z radioterapią glejaków wielopostaciowych i badania w tym zakresie są kontynuowane.

Komentarz

W czasie VII Konferencji zwracał uwagę fakt ogromnego postępu w zakresie technik radioterapii i w dziedzinie fizyki medycznej. Radioterapia może być stosowana jako jedyny sposób leczenia wyłącznie w przypadkach nowotworów w pewnych ściśle określonych lokalizacjach oraz w ściśle określonym stadium zaawansowania nowotworu. Producenci oferują wysoce wyrafinowane narzędzia i różniczne nowinki technologiczne. Statyczne obrazowanie za pomocą CT, NMR lub PET jest wypierane przez dynamiczną fuzję obrazów CT-NMR-PET z uwzględnieniem monitorowania w trakcie napromieniania. Obrazowanie

czynnościowe pozwala określić w obrębie guza obszary hipoksyczne i strefy nasilonej proliferacji. Niemniej tylko ktoś bardzo naiwny mogłaby uznać, że technicznie precyzyjne symulatory, przyspieszacze liniowe i narzędzia pomocnicze pozwolą rozwiązać wszystkie problemy i zagwarantować leczenie zgodne z *good clinical practice*. Narzędzia pozostaną wyłącznie narzędziami. Oparte na wynikach badań klinicznych kryteria dla radioterapii konformalnej 3D i IMRT zostały ściśle zdefiniowane. Wiadomo, że techniki te są bardzo wyszukane i skomplikowane. Ponadto ruchomość narządów, niegdyś w mniejszym lub większym stopniu ignorowana, stała się w ostatnich latach elementem bardzo istotnym. Ogromne znaczenie ma ciągłe pogłębianie naszej wiedzy w zakresie molekularnego obrazowania i monitorowania leczenia, aczkolwiek dziedziny te pozostają jeszcze głównie w strefie badań poznawczych; aplikacje kliniczne są dopiero w początkowej fazie.

Rosnąca liczba danych doświadczalnych i klinicznych pozwala przypuszczać, że genetycznie i molekularnie uwarunkowana sieć szlaków sygnalizujących jest nie tylko bardzo złożona, ale może być indywidualnie zmienna. Mamy obecnie dowody na to, że populacja ludzi i ich nowotwory są nieliniowe i wysoce zróżnicowane. W związku z tym wszelkie przyjęte standardy stanowią zaledwie zbiór uśrednionych wytycznych i powinny być odpowiednio modyfikowane na użytek indywidualnych pacjentów. Należy pamiętać, że nowe technologie i strategie postępowania nie powinny być bezkrytycznie wprowadzane do użycia pomimo, że są oceniane w warunkach klinicznych. Od nowych perspektyw leczenia do nowych standardów droga jest bardzo daleka i stanowi to jeden z podstawowych wniosków z konferencji w Madison. W międzyczasie należy przyjąć, że podstawowymi gwarantami jakości prowadzonej radioterapii są: precyzyjne obrazowanie, zdefiniowanie i monitorowanie objętości tarczowej, planowanie i zalecanie dawek i frakcjonowania oraz dozymetria. A zatem szkolenie, doświadczenie i umiejętności mają podstawowe znaczenie dla jakości leczenia w radioterapii. Przed kilku laty Fowler określił ich znaczenie (również w innych specjalnościach medycznych jako trzy atrybuty-3P – *patients, patience and practice* (pacjenci, cierpliwość i doświadczenie)). Jeśli ktoś chce leczyć i wyleczyć chorych, musi być bardzo dobry w tym co robi. Jak to ujął Bentzen – wiedza o tym kogo, kiedy i jak leczyć sprowadza się do umiejętności wybrania indywidualnej metody postępowania terapeutycznego opartej na przesłankach biologicznych. I to jest właśnie terapia teragnostyczna.

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

Otrzymano i przyjęto do druku: 29 listopada 2005 r.

* W trakcie niedawnej rozmowy prof. J. Steffen wyraził ostrożną opinię, że biorąc pod uwagę nieselektywne działanie inhibitorów VEGFR nie można zlekceważyć możliwości ich oddziaływania na sieć naczyń prawidłowych.