

Radiotherapy techniques

Dynamiczna radiochirurgia – nowe możliwości radioterapii stereotaktycznej

Krzysztof Ślosarek, Agata Rembielak, Bogusław Maciejewski¹

W pracy przedstawiono zastosowanie w praktyce klinicznej nowej metody radioterapii stereotaktycznej, tak zwanej radiochirurgii w oparciu o modulację intensywności wiązki (IMRS). Polega ona na dynamicznej zmianie kształtu pola napromieniania podczas seansu terapeutycznego. Ze względu na konieczność podawania dużych jednorazowych dawek promieniowania w stosunkowo niewielkim obszarze objętości tarczowej technika ta wymaga bardzo dużej precyzji na każdym etapie planowania leczenia, począwszy od unieruchomienia chorego, poprzez okonturowanie obszarów zainteresowania aż po napromienianie na aparacie terapeutycznym.

Na przykładzie guza mózgu (pojedynczy przerzut raka piersi do mózgowia) przedstawiono rozkłady izodoz oraz histogramy dawka – objętość obliczone dla statycznej techniki konformalnej (CRT) oraz IMRS.

Radiochirurgia w oparciu o modulację intensywności wiązki może stanowić cenną alternatywę dla stosowanych dotychczas w radioterapii guzów mózgu konformalnych technik statycznych. Pozwala ona bowiem na jeszcze bardziej precyzyjne trójwymiarowe modelowanie rozkładu izodoz oraz zwiększenie jednorodności rozkładu dawki w objętości tarczowej przy zachowaniu dawki w narządach otaczających na poziomie uzyskiwanym w technice statycznej.

Dynamic radiosurgery – new possibilities in stereotactic radiotherapy

Radiosurgery means a procedure that realizes three-dimensional stereotactic external beam irradiation by many units like gamma knife or linear accelerators. This technique delivers a relatively large single dose of radiation to a small target volume which requires great precision at every stage of treatment planning, starting with patient immobilization, throughout contouring till treatment on the accelerator and its verification.

The paper describes a new stereotactic radiotherapy technique called Intensity Modulated RadioSurgery (IMRS), introduced in the Centre of Oncology in Gliwice, Poland in August 2002. In practice IMRS means dynamic changes of the field shape during irradiation. Patients are immobilized in thermoplastic masks dedicated for stereotactic irradiation. Matching functions in BrainLab Treatment Planning System enable to combine CT and MRI images and thus precisely determine the target size and location, considering application of high single doses of radiation within a relatively small target.

To present an example brain tumour (solitary metastasis from breast cancer) dose distributions and DVHs using CRT and IMRS techniques were calculated and compared.

IMRS might constitute a valuable alternative for standard conformal techniques used in brain tumors. IMRS, when compared to static CRT, enables even more precise three dimensional isodose shaping and improvement of target dose homogeneity, while still keeping dose level in surrounding critical structure as in static technique.

Słowa kluczowe: radiochirurgia w oparciu o modulację intensywności wiązki, mikrokolimator wielolistkowy, systemy stabilizujące

Key words: Intensity Modulated RadioSurgery, micro-multileafcollimator, stabilisation systems

Pracownia Planowania Leczenia

¹ Zakład Radioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie

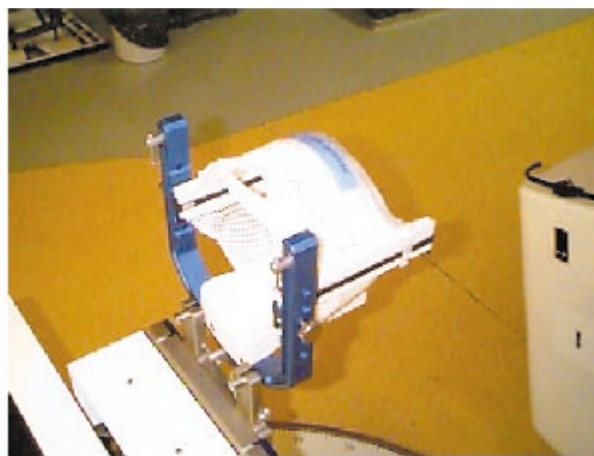
Oddział w Gliwicach

Wprowadzenie

Zasada radiochirurgii polega na jednorazowym napromienieniu guza nowotworowego lub łoża pooperacyjnej (maksymalnie 20 cm³) odpowiednio dużą dawką promieniowania. Takie postępowanie wymaga szczególnej precyzji w ułożeniu i unieruchomieniu pacjenta podczas seansu terapeutycznego. Obecnie na rynku dostępne są różne systemy stabilizacji. Do najczęściej stosowanych należą ramy stereotaktyczne i maski termoplastyczne (Ryc. 1).



a



b

Ryc. 1. Najczęściej spotykane sposoby stabilizacji pacjenta podczas zabiegu radiochirurgicznego: a – rama stereotaktyczna, b – maska termoplastyczna

Rama stereotaktyczna jest montowana bezpośrednio do struktur kostnych pacjenta i dlatego taki zabieg powinien być przeprowadzany w ośrodku neurochirurgicznym. Natomiast większość procedur związanych z planowaniem i leczeniem chorego jest realizowanych w ośrodku onkologicznym. Ze względu na dużą uciążliwość dla chorego, związaną z założoną ramą, cały tok postępowania terapeutycznego musi być przeprowadzony w możliwie najkrótszym czasie, co jest szczególnie trudne przy oddaleniu tych dwóch ośrodków od siebie.

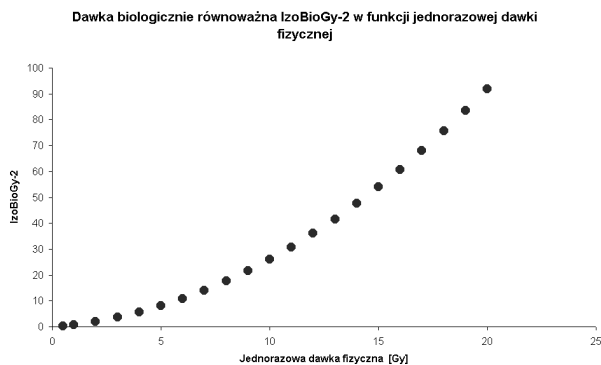
Drugim sposobem stabilizacji są maski termoplastyczne, mocowane w specjalnym urządzeniu, zapewniającym odpowiednią precyzję ułożenia i stabilizacji chorego. Taki system unieruchomienia jest mniej uciążliwy dla pacjenta w porównaniu do ramy stereotaktycznej. Pozwala jednocześnie na rozłożenie procedur planowania leczenia w przeciągu kilku dni. Wszystkie etapy przygotowania pacjenta do radiochirurgii są wykonywane w ośrodku onkologicznym. Dane literaturowe nie wskazują jednoznacznie na większą precyzję jednej z metod unieruchomienia pacjenta, zwraca się jednak uwagę na mniejszą uciążliwość w praktycznym zastosowaniu masek termoplastycznych, zarówno dla pacjenta, jak i personelu medycznego [1].

Jedną z technik napromieniania stereotaktycznego jest tak zwana radiochirurgia dynamiczna (radiochirurgia w oparciu o modulację intensywności wiązki, IMRS – Intensity Modulated RadioSurgery). Polega ona na dyna-

micznej zmianie kształtu pola napromieniania w czasie seansu terapeutycznego. IMRS jest realizowana za pomocą tak zwanego mikrokolimatora wielolistkowego, czyli kolimatora wielolistkowego, w którym szerokość listków wynosi zwykle od 2 mm (listki środkowe) do 5 mm (listki brzeżne). Taka szerokość listków pozwala na jeszcze precyzyjniejsze, niż w klasycznym kolimatorze wielolistkowym, dostosowanie kształtu pola do napromienianego obszaru. Wszystkie listki poruszane są niezależnie przez silniki krokowe, sterowane komputerowo [2]. Centrum

Onkologii – Instytut, oddział w Gliwicach jest jedynym w Polsce i jednym z czterech ośrodków w Europie, w których zabiegi radiochirurgii przeprowadza się w oparciu o modulację intensywności wiązki.

W radiochirurgii stosowane zazwyczaj dawki promieniowania mieszczą się w zakresie od 8 Gy do 20 Gy (dawka frakcyjna w tym przypadku jest równa dawce całkowitej). Model liniowo-kwadratowy (LQ) [3] pozwala na obliczenie dawki biologicznie równoważnej (IzoBioGy-2). Przykładowo, przy założeniu współczynnika α/β dla guza równego 3 Gy, dawka biologicznie równoważna dawce 8 Gy wynosi 17,6 Gy, a dla 17 Gy – 92 Gy. Na rycinie 2



Ryc. 2. Zależność dawki biologicznie równoważnej od jednorazowej dawki fizycznej, obliczona na podstawie modelu liniowo-kwadratowego. Przyjęto współczynnik α/β dla guza równy 3 Gy

przedstawiono zależność dawki biologicznie równoważnej od podanej jednorazowej dawki fizycznej. Jest ona szczególnie ważna w radiochirurgii, gdyż zwiększenie dawki fizycznej na przykład z 15 Gy do 17 Gy (różnica 2 Gy) powoduje wzrost dawki biologicznie równoważnej z 54 Gy do 68 Gy (różnica 12 Gy).

Cel

Celem pracy jest przedstawienie procesu planowania leczenia w nowej technice radioterapii sterotaktycznej, tak zwanej radiochirurgii w oparciu o modulację intensywności wiązki (Intensity Modulated RadioSurgery – IMRS) i porównanie go z radiochirurgią statyczną. W pracy wykorzystano przypadek pacjentki, u której stwierdzono pojedynczy przerzut raka piersi do mózgowia.

Dane kliniczne

Pacjentka lat 71, przyjęta po raz pierwszy do Instytutu Onkologii w Gliwicach w 2001 r. z powodu narastającego od 2 miesięcy bólu głowy i postępującego osłabienia. Dotychczasowe postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne obejmowało:

- Listopad 1997 r. – *Amputatio mammae sin. modo Patey* (badanie histopatologiczne pooperacyjne: *carcinoma tubulare, partim carcinoma ductale infiltrans Bloom I*) z następową hormonoterapią. Pozostawała pod stałą opieką poradni onkologicznej przy ośrodku operującym.
- Styczeń 2001 r. – RTG klatki piersiowej: bez odchyień od stanu prawidłowego.
- Lipiec 2001 r. – TK głowy: powierzchownie w płacie skroniowym prawym widoczne jest niewielkie okrągłe ognisko o przekroju około 8,4 mm, izodensyjne na skanach przeglądowych, hiperdensyjne po wzmocnieniu kontrastowym. Linijne pogrubienie opony grzbietowo od ogniska. Nieregularne ogniska hipodensyjne w mięszu okolicznej tkanki mózgowej. Układ komorowy symetryczny bez przemieszczeń. Zanik korowo-podkorowy mózgu niewielkiego stopnia. Wnioski: proces rozrostowy w płacie skroniowym prawym – może to być ognisko przerzutowe.
- Lipiec 2001 r. – NMR głowy: pojedyncza, okrągła, hiperwaskularyzowana zmiana ogniskowa średnicy 9 mm, zlokalizowana brzeżnie korowo-podkorowo w płacie skroniowym prawym. Strefa plastycznego obrzęku okołoguzowego. Obraz przemawia za meta. Niewielkie poszerzenie układu komorowego w piętrze nadnamiotowym, z dyskretną strefą demielinizacji przykomorowej w zakresie komór bocznych. Układ komorowy bez przemieszczeń i ucisków.
- Lipiec 2001 r. – mammografia piersi prawej, USG jamy brzusznej i miednicy mniejszej: bez odchyień od stanu prawidłowego.
- Sierpień 2001 r. – konsultacja neurochirurgiczna: ze względu na rozmiary procesu ekspansywnego wskazane leczenie stereoradiochirurgiczne, bardziej niż neurochirurgiczne.

- Sierpień 2001 r. – przyjęcie do Instytutu Onkologii: stan ogólny pacjentki dobry, zgłaszała utrzymujące się bóle głowy o średnim nasileniu. W wywiadzie: matka – rak piersi, ojciec – rak płuca. Badaniem fizykalnym nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego (stan po amputacji piersi prawej).

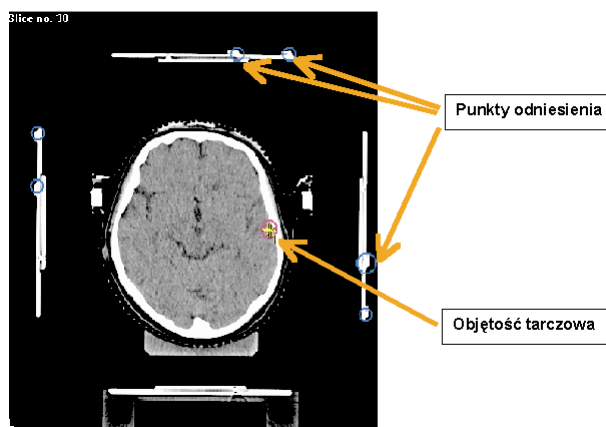
Dgn.: *carcinoma mammae sin post operationem et hormonotherapiam. Metastases ad cerebrum.*

Wobec wyniku konsultacji neurochirurgicznej oraz dostarczonych badań dodatkowych decyzją konsylium Zakładu Radioterapii Instytutu Onkologii w Gliwicach pacjentkę zakwalifikowano do stereotaktycznej radioterapii pojedynczego ogniska przerzutowego w mózgu, której była poddana w sierpniu 2001 roku. Otrzymała fotonami X o energii 6 MV jednorazową dawkę 17 Gy na guz przerzutowy mózgu. Tolerancja leczenia dobra. Kontrolne badanie NMR mózgu, wykonane w październiku 2001 roku, wykazało: wyraźne zmniejszenie wymiaru ogniska przerzutowego w prawym płacie skroniowym, obecnie średnica zmiany około 4 mm, mniejsza jest również intensywność wzmocnienia kontrastowego, a kontur mniej ostry. Brak obrzęku obocznego. Nie uwidoczniiono obecności nowych ognisk meta. Układ komorowy w niewielkim stopniu poszerzony w zakresie komór bocznych, bez przemieszczeń i ucisków.

Planowanie leczenia

Proces planowania leczenia rozpoczyna się od wykonania maski termoplastycznej lub założenia ramy stereotaktycznej. Rozkład dawki promieniowania w obszarze guza nowotworowego / łożu pooperacyjnej obliczany jest na podstawie badania tomografii komputerowej (TK) [4]. Badanie obrazowe musi być wykonane przy takim samym ułożeniu i stabilizacji pacjenta, jak podczas późniejszej radiochirurgii. Na Rycinie 3 przedstawiono jeden z przekrojów poprzecznych wykonanych podczas TK pacjenta, przesyłanych następnie do systemu planowania leczenia.

Krytycznym etapem planowania leczenia w radiochirurgii jest poprawne wyznaczenie obszaru do napro-

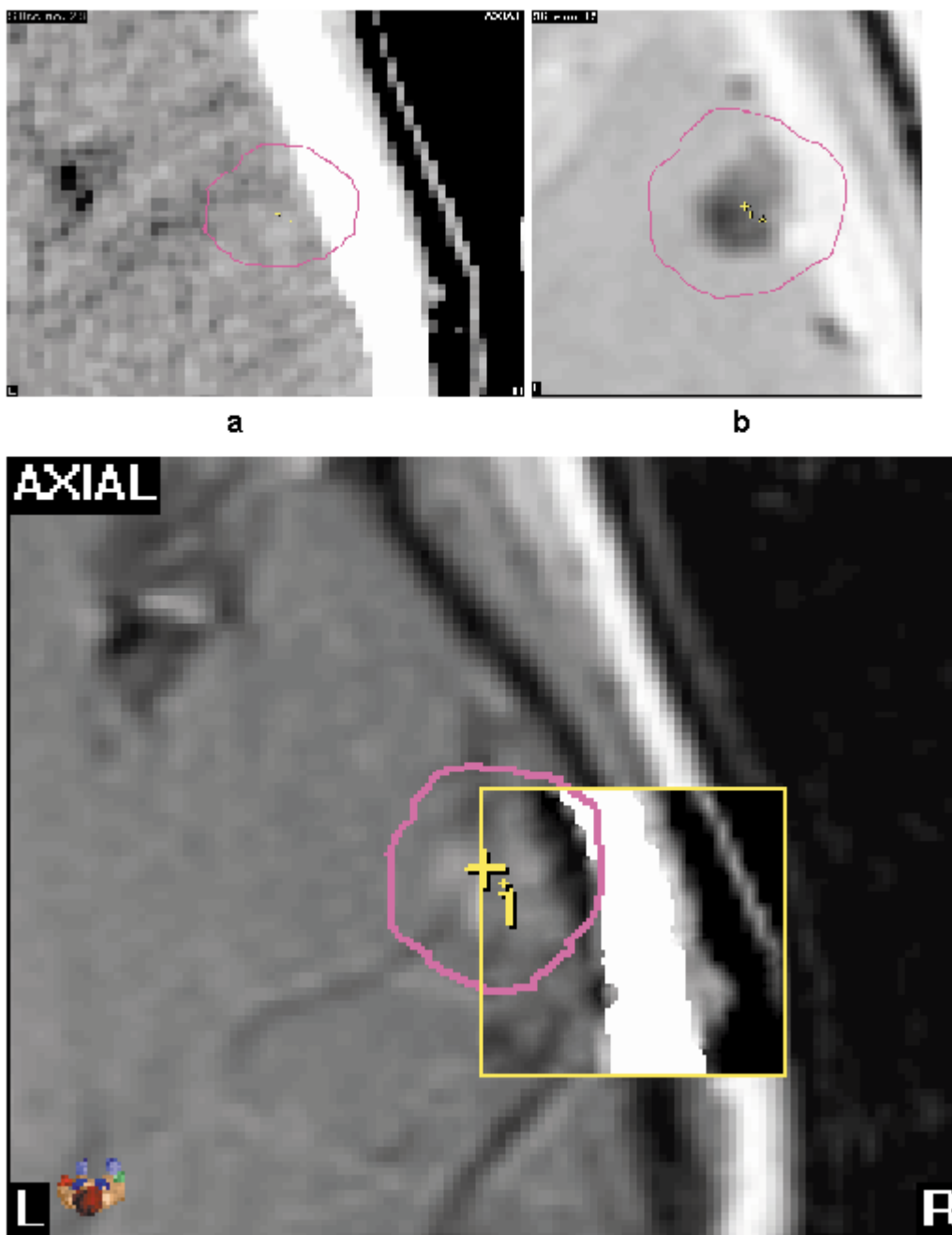


Ryc. 3. Przekrój poprzeczny wykonany podczas tomografii komputerowej pacjenta. Na rycinie oznaczono objętość tarczową oraz punkty odniesienia służące poprawnej stabilizacji na aparacie terapeutycznym

mieniania. W niektórych sytuacjach badanie TK może okazać się niewystarczające, dlatego dodatkowo wykonuje się tomografię rezonansu magnetycznego (NMR). Na Rycinie 4 przedstawiono objętość tarczową zdefiniowaną na podstawie TK oraz NMR. Dysponując odpowiednim oprogramowaniem graficznym można nałożyć przekroje uzyskane w badaniu NMR na odpowiednie przekroje z TK i z dokładnością do 1 mm okonturować objętość tarczową i narządy krytyczne (Ryc. 4c). Rozkład izodoz jest zawsze obliczany na podstawie obrazów z TK.

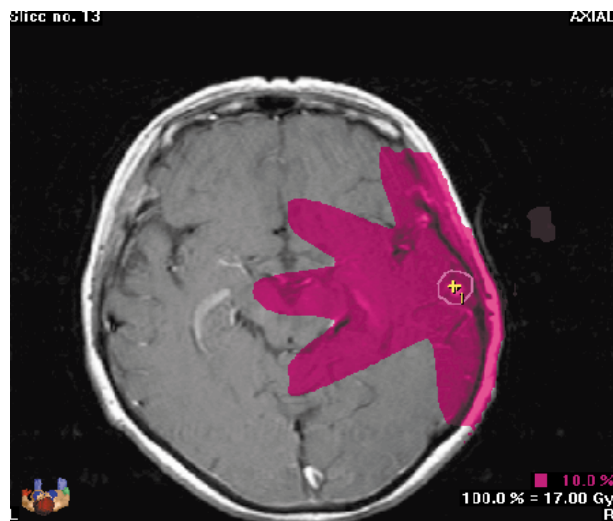
Porównanie rozkładu izodoz obliczonego dla radiochirurgii statycznej i dynamicznej

Przedstawiony na Rycinie 4 przypadek przerzutowego pojedynczego guza mózgu zaplanowano w oparciu o dwie techniki: statyczną i dynamiczną. Oba plany obliczono dla takiego samego układu 9 wiązek. Jednorazowa dawka całkowita wynosiła 17 Gy podanych w punkcie referencyjnym (izocentrum). W technice statycznej położenie listków mikrokolimatora jest stałe dla danej wiązki podczas napromieniania (tzw. radioterapia konformalna, dostosowawcza, CRT), natomiast cechą charakterystyczną techniki dynamicznej (IMRS) jest zmienne położenie listków w czasie pojedynczego seansu terapeutycznego [5-7]. Na

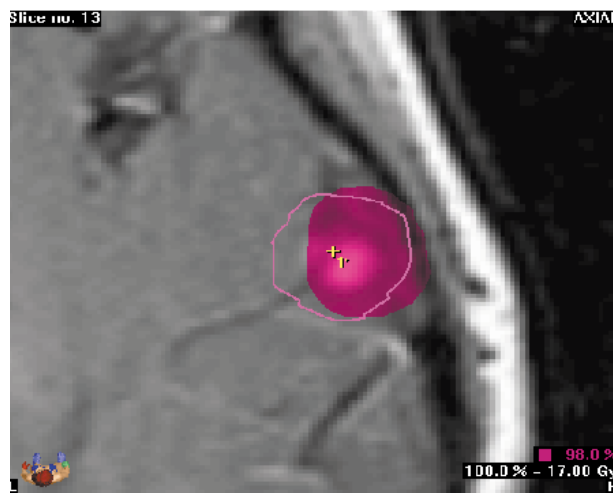


Ryc. 4. Objętość tarczowa zdefiniowana na podstawie a – badania TK, b – badania NMR, c – rezultat nałożenia na siebie obrazu z TK i NMR

Rycinie 5 przedstawiono rozkład dawki obliczony dla radiochirurgii statycznej, natomiast na Rycinie 6 – dla radiochirurgii dynamicznej. Jako reprezentatywne wybrano na-

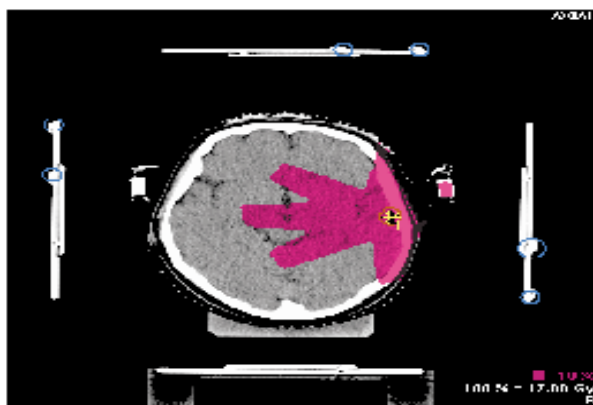


a

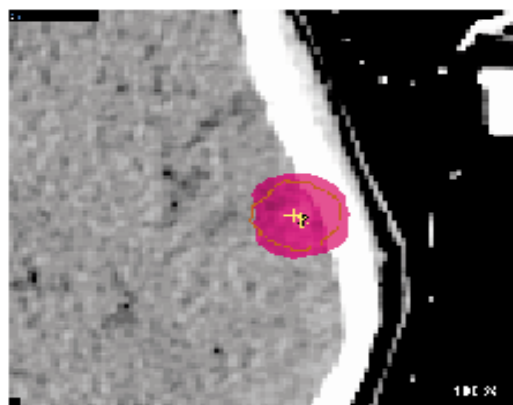


b

Ryc. 5. Rozkład dawki całkowitej obliczony dla radiochirurgii statycznej (CRT). Prezentacja graficzna izodozy a) 10%, b) 98%



a



b

Ryc. 6. Rozkład dawki całkowitej obliczony dla radiochirurgii dynamicznej (IMRS). Prezentacja graficzna izodozy a) 10%, b) 98%

stępujące izodozy: 98% dla oceny prawdopodobieństwa sterylizacji komórek nowotworowych w obszarze objętości tarczowej oraz 10% – dla oszacowania ryzyka późnych powikłań popromiennych [8].

Niejednorodność rozkładu dawki w objętości tarczowej (PTV Inhomogeneity, Target Dose Inhomogeneity – TDI) jest szczególnie ważnym parametrem w radiochirurgii nie tylko ze względu na wielkość stosowanych jednorazowych dawek, ale także z uwagi na wielkość napromienianej objętości. Współczynnik niejednorodności rozkładu określa się wzorem:

$$TDI = (\text{dawka maksymalna} - \text{dawka minimalna}) * 100 / \text{dawka średnia}.$$

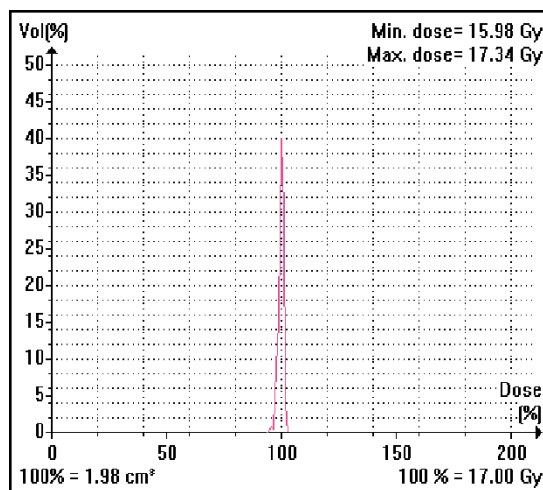
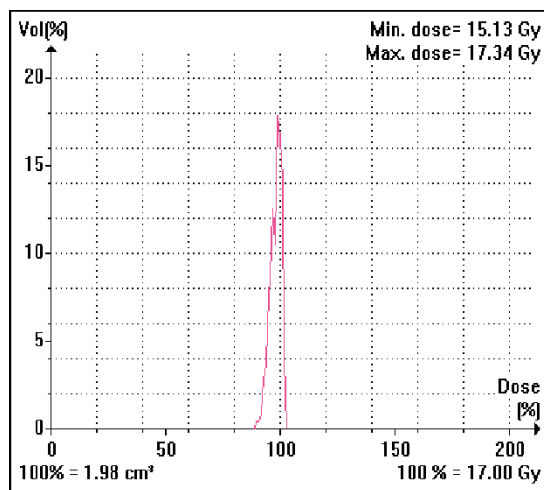
W niniejszym przykładzie jako granicę niejednorodności rozkładu dawki w guzie przyjęto 2%.

Analiza rozkładów izodoz z ryciny 5 i 6 wykazała, że w technice IMRS izodoza 98% obejmuje 99% objętości tarczowej, podczas gdy w CRT jedynie 54%. W obu technikach porównywalna objętość mózgowia jest zawarta w izodozie 10%: odpowiednio 22% w IMRS i 21% w CRT.

Na Rycinie 7 przedstawiono histogramy rozkładów dawki w objętości tarczowej obliczone dla techniki CRT i IMRS. Uzyskano następujące wartości dawek minimalnych: 15,13 Gy w radiochirurgii statycznej i 15,98 Gy w radiochirurgii dynamicznej. Dawka maksymalna w objętości tarczowej była jednakowa w obu technikach i wynosiła 17,34 Gy. Współczynnik TDI dla CRT wyniósł 13,15%, dla IMRS wyniósł 8,29%. Oznacza to, że rozkład dawki obliczony w technice IMRS jest bardziej jednorodny od uzyskanego w CRT [9].

Na podstawie modelu liniowo-kwadratowego LQ dla analizowanego przypadku klinicznego obliczono dawki biologicznie równoważne dawce frakcjonowanej po 2 Gy. Dla techniki stacjonarnej równoważna biologicznie dawka minimalna wynosi 54,7 Gy, dla techniki IMRS jest ona równa 60,1 Gy. Korzystając ze wzoru [1], łączącego zmianę prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia ze zmianą dawki przeprowadzono następującą symulację matematyczną [10]:

$$TCP_1 = \exp \{ \ln (TCP_2) * \exp [(D_2 - D_1) / \text{eff } D_0] \} \{1\}$$



Ryc. 7. Histogram różniczkowy rozkładu dawki całkowitej w objętości tarczowej obliczony dla a) statycznej, b) dynamicznej radiochirurgii

Założono, że przy podaniu jednorazowej dawki 17 Gy prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia TCP wynosi 98%. Wówczas dla dawki minimalnej 15,98 Gy dla objętości tarczowej, uzyskanej w technice IMRS, TCP zmniejsza się do 93%, podczas dawka minimalna 16 Gy w technice CRT zmniejsza to prawdopodobieństwo do 83%. W analizowanym przypadku oznacza to, że zmniejszenie dawki minimalnej o 5% (z 15,98 Gy w IMRS do 15,13 Gy w CRT) może wiązać się z 10% zmniejszeniem prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia guza (z 93% w IMRS na 83% w CRT).

IMRS w Centrum Onkologii – Instytucie w Gliwicach

Technikę IMRS wprowadzono w Centrum Onkologii – Instytucie w Gliwicach w sierpniu 2002 roku. Materiał kliniczny obejmuje obecnie ponad 80 chorych. Stosowane dawki promieniowania mieszczą się w zakresie od 8 Gy do 20 Gy, co odpowiada dawce biologicznie równoważnej od 18 Gy do 82 Gy. Najczęściej podawana jednorazowa dawka całkowita mieści się w przedziale od 15 do 20 Gy. Liczba wiązek nie przekracza zwykle 10. Strukturami krytycznymi w radiochirurgii są najczęściej gałki oczne, soczewki, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, siatkówki, pień mózgu. Najmniejsza leczona objętość tarczowa wynosiła 0,6 cm³.

Podsumowanie

Radiochirurgia w oparciu o modulację intensywności wiązki może stanowić cenną alternatywę dla stosowanych dotychczas w radioterapii guzów mózgu konformalnych technik statycznych. Pozwala ona bowiem na jeszcze bardziej precyzyjne trójwymiarowe modelowanie rozkładu izodoz oraz zwiększenie jednorodności rozkładu dawki w objętości tarczowej przy zachowaniu dawki w narzą-

dach otaczających na poziomie uzyskiwanym w technice statycznej.

Lek. med. Agata Rembielak

Pracownia Planowania Leczenia
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-101 Gliwice
agatar@io.gliwice.pl

Piśmiennictwo

1. Kramer BA, Wazer DE, Engler MJ i wsp. Dosimetric comparison of stereotactic radiosurgery to intensity modulated radiotherapy. *Radiat Oncol Investig* 1998; 6: 18-25.
2. BrainLab – Reference Manual, 2001.
3. Maciejewski B, Ślosarek K. *The use of biological dose distribution – IzoBioGy-2 – for radiation treatment planning*. Gliwice: The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology; 1988.
4. Okamoto K, Ito J, Saito T i wsp. CT and MR imaging of the „target sign” in metastatic brain disease. *Eur Radiol* 2000; 10: 154-6.
5. Benedict SH, Cardinale RM, Wu Q i wsp. Intensity-modulated stereotactic radiosurgery using dynamic micro-multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 751-8.
6. Borden JA, Mahajan A, Tsai JS. A quality factor to compare the dosimetry of gamma knife radiosurgery and intensity-modulated radiation therapy quantitatively as a function of target volume and shape. Technical note. *J Neurosurg* 2000; 93 Suppl 3: 228-32.
7. Ślosarek K, Skłodowski K, Rembielak A i wsp. Modulacja intensywności wiązki w radioterapii (IMRT) – opis techniki napromieniania. *Nowotwory J Oncol* 2002; 52: 614-8.
8. Joensuu H, Tenhunen M. Physical and biological targeting of radiotherapy. *Acta Oncol* 1999; 38 Suppl 13: 75-83.
9. Meeks SL, Buatti JM, Bova FJ i wsp. Potential clinical efficacy of intensity-modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 483-95.
10. Maciejewski B, Ślosarek K, Drzewiecka B i wsp. Radiobiological rationale for advantages and limitations of IMRT in clinical practice. *9th Varian European Users Meeting*, 7-9 June 2001, Sardinia, Italy. In: Conference Book p. 107-113.

Paper received: 28 April 2003

Accepted: 9 June 2003