

List do Redakcji • Letter to the Editor

Dose, Time & Fractionation Conference: Biological & Physical Basis of IMRT & Tomotherapy

Konferencja *Dose, Time and Fractionation in Radiotherapy* (DTF) ma już ponad 20-letnią tradycję i wraz z Konferencją *Progress in Radiation Oncology* zajmuje czołową pozycję w rankingu światowych spotkań naukowych, dotyczących radioterapii. Łączy je kilka elementów: obie są cykliczne, co 4-5 lat, pierwsza zawsze odbywa się w Madison w USA, a druga w Salzburgu w Austrii. Obie stanowią platformę wymiany doświadczeń i dokonań w ubiegłym pięcioleciu i wyznaczają perspektywy i oraz kierunki badań w doświadczalnej i klinicznej radioterapii na następne pięciolecie. W odróżnieniu od ogromnych zjazdów – „moločów”, jak ESTRO, ASTRO, ISRO, na których najczęściej niewiele jest nowych i oryginalnych prezentacji (w większości są to prezentacje prac wcześniej opublikowanych), w Konferencjach w Madison i Salzburgu uczestniczy nie więcej niż 150-200 uczestników, w większości czołowych i powszechnie znanych nazwisk z renomowanych czasopism o zasięgu międzynarodowym. Prezentacje i posiedzenia robocze dotyczą oryginalnych i dotychczas niepublikowanych badań.

Pierwsza konferencja DTF odbyła się w Madison pod koniec lat 70. i dotyczyła klinicznej popularyzacji formuły NSD Ellisa. Wtedy to Shukovsky stwierdził w obronie NSD, że „nie ważne czy formuła dawek równoważnych jest dobra czy zła, ważne, czy sprawdza się w praktyce klinicznej”. Ta konferencja zapoczątkowała badania kliniczne nad niekonwencjonalnym frakcjonowaniem w radioterapii. Impulsem były wyniki badań doświadczalnych Jacka Fowlera i Rodney'a Withersa.

Po ponad 20 latach 6 Konferencja DTF, która odbyła się jak zawsze w Madison w okresie 23-25 września br., była poświęcona biologicznym i fizycznym podstawom radioterapii z modulacją intensywności dawki (IMRT) i tomoterapii. Już sam temat Konferencji wskazuje, jakim ogromnym przeobrażeniem uległa radioterapia, i to zarówno pod względem technologii, fizyki, radiobiologii jak i zasad planowania leczenia.

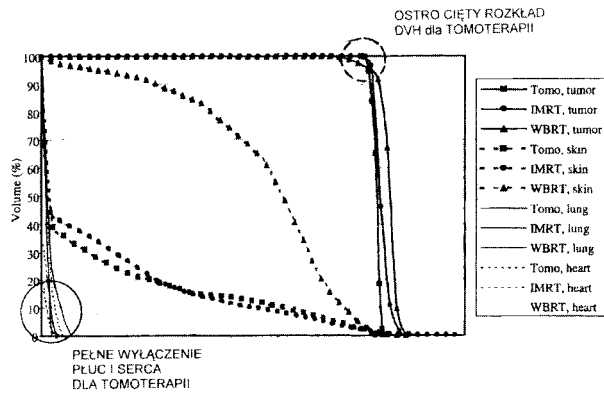
Bogata tematyka Konferencji wykracza poza ramy krótkiego sprawozdania, ale niektóre przesłania oraz wnioski z niej wypływające wydają się mieć istotne znaczenie praktyczne. Jednak przed przystąpieniem do szerszego omówienia tych zagadnień uznałem za ważne przybliżenie czytelnikowi pojęć zawartych w tytule Konferencji.

Modulacja intensywności dawki (IMRT) jest coraz szerzej stosowaną metodą napromieniania, głównie w USA i Europie Zachodniej. W Polsce stosuje ją wyłącznie ośrodek w Gliwicach. W klasycznej radioterapii, tak długo dobiera się, na zasadzie eliminacji, liczbę, wiel-

kość i kształt pól napromieniania, kąt padania promienia centralnego wiązek promieniowania, osłony i filtry (kolimator wielolistkowy), aż uzyska się taki rozkład dawki fizycznej w napromienianej objętości, który radioterapeuta uzna za korzystny. Jest to jednak wybór subiektywny i rozkład dawki uznany za satysfakcjonujący, niekoniecznie jest rozkładem optymalnym. Radioterapia IMRT jest odwrotnością klasycznego planowania napromieniania. Radioterapeuta ustala obszary zainteresowania (GTV, PTV i CTV) oraz żądane lub dopuszczalne dawki w tych obszarach, a komputerowy system planowania IMRT dokonuje doboru optymalnych parametrów napromieniania, przy czym modulacja intensywności dawki jest wynikiem dynamicznej kolimacji wielolistkowej; i ruch listków kolimatora w trakcie napromieniania zmienia profil rozkładu i intensywności dawki promieniowania.

Tomoterapia jest kolejnym krokiem postępu technologicznego, ponieważ łączy w jednym urządzeniu funkcję tomografu komputerowego (CT) i przyspieszacza liniowego. Zewnętrznie urządzenie przypomina aparat CT, ale stół CT jest równocześnie stołem symulatora, jak i przyspieszacza. Kolejne, seryjne przekroje CT są automatycznie rejestrowane, tworząc trójwymiarowy obraz regionu anatomicznego, z obecnym guzem nowotworowym. Radioterapeuta i fizyk oznaczają obszar zainteresowania i system IMRT dokonuje wyboru optymalnego planu napromieniania. Rozpoczyna się sesja napromieniania, w której stół powtarza ruch identyczny, jak w przypadku CT, ale jego funkcje przejmuje przyspieszacz liniowy. Precyzyjna ostro cięta i cienka (0,5 cm) wiązka promieniowania o szerokości do 40 cm, modulowana parą sprzężonych kolimatorów wielolistkowych, jest emitowana z przyspieszacza, przy jego jednostajnym obrocie o 300-360° i równoczesnym przesunięciu głowicy w linii strzałkowej. Rozkład dawek jest wręcz nieprawdopodobny i umożliwia podanie 100% zapisanej dawki w obszarze guza, przy dawce zbliżonej do zera w blisko położonym narządzie krytycznym. Ilustruje to rozkład DVH, jeden z wielu prezentowanych na Konferencji (Ryc. 1).

Pierwszy dzień Konferencji poświęcony był wielu fizycznym i technicznym aspektom, doskonalącym technikę IMRT i tomoterapii, które, jak się okazało, znajdują zastosowanie dla każdej lokalizacji guza nowotworowego. Entuzjazm fizyków budził jednak wątpliwości, pomimo że na pierwszy rzut oka prezentowane rozkłady dawek promieniowania z zastosowaniem wyrafinowanych metod ich obrazowania mogły rzeczywiście uzasadniać taki entuzjazm. Wątpliwości i krytycyzm prezentowali głównie ra-

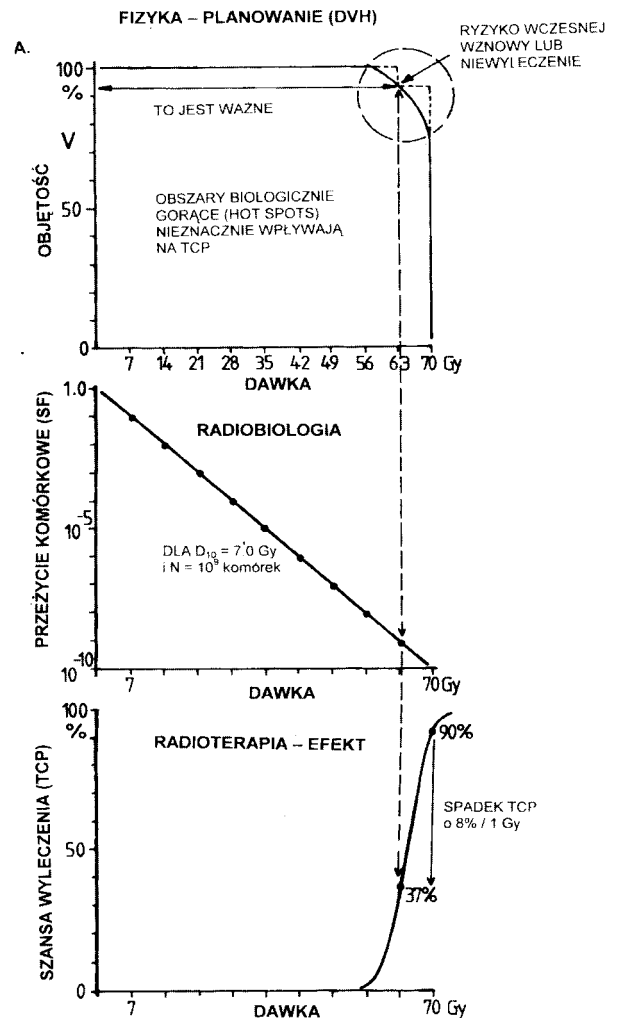


Ryc. 1. Histogramy dawek w objętości (DVH) ilustrują wyjątkową przewagę tomoterapii i IMRT nad konwencjonalną radioterapią raka piersi (WBRT). Ostro cięty rozkład DVH ilustruje prawie 100% planowanej dawki w obszarze guza, przy niewielkiej dawce w płuc i sercu (znacznie poniżej dawek tolerancji dla tych narządów); [z opracowania S. Song i wsp.: Accelerated intensity modulated partial breast radiotherapy in prone position; DTF – Madison 2001].

diobiologów (doświadczalni i kliniczni). Według ich opinii, pojawia się coraz więcej doniesień, z których wynika, że populacja komórkowa guza nowotworowego jest niejednorodna pod względem promieniowrażliwości i co więcej, ta niejednorodność może być zmienna w trakcie napromieniania. Na Konferencji VARIAN w czerwcu br. Z. Fuks ze Sloan Kettering Cancer Center w Nowym Jorku przedstawiła obrazowanie PET raka gruczołu krokowego, z wyraźnymi ogniskami komórek hipoksycznych, o wzmożonej promieniooporności. Jeżeli zatem zaplanowana dawka promieniowania jest w obszarze guza jednorodną dawką modalną, to takie ognisko lub ogniska w wyniku niedodawkowania mogą być bezpośrednio odpowiedzialne za wczesną wznowę miejscową lub rozsiew. Stąd, procedury planowania leczenia coraz częściej wykorzystują metodę tzw. „mapowania komórkowego” (*cell type and density painting* – CTD). Ponadto J. Fowler wprowadził pojęcie zmiennej wewnątrzkomórkowej promieniooporności (*altered intrinsic radioresistance*). W jego opinii, we wszystkich przypadkach wyrafinowanych technik radioterapii, tj. dostosowawczej, stereotaktycznej, IMRT czy tomoterapii, planowanie leczenia, oparte wyłącznie na rozkładach fizycznych dawek w objętości (*Dose-Volume Histograms* – DVH), jest niewystarczające i może prowadzić do błędów biologicznych i w konsekwencji do znaczącego obniżenia skuteczności napromieniania, a więc utraty spodziewanego zysku, wynikającego ze stosowania tych specjalnych technik.

Kilkakrotnie podkreślano potrzebę ograniczenia obszaru PTV i zwiększenia precyzji w oznaczaniu obszaru GTV. Pierwsza wynika z ryzyka podania zbyt wysokiej dawki biologicznej w całej lub części objętości zdrowego narządu krytycznego, będącego w bliskim sąsiedztwie guza nowotworowego. Z kolei druga wiąże się z ryzykiem błędu geograficznego (tzw. „zimne” ogniska niedodawkowania – *cold spots*) w obszarze guza. Taki błąd, nawet niewielki, rzędu 1 mm³, może znacznie obniżyć prawdopodobieństwo miejscowego wyjałowienia guza (TCP), nawet o 30-40%. W konsekwencji, stosując nawet bardzo wy-

finowaną i złożoną technikę napromieniania, efekt terapeutyczny może być gorszy niż w przypadku stosowania prostych technik stacjonarnych. Ten problem szczególnie omówił H.R. Withers z UCLA w Los Angeles, podkreślając, że uwaga radioterapeuty przy interpretacji rozkładu DVH powinna koncentrować się na kształcie i przebiegu krzywej DVH dla 90-100% objętości guza. Ten końcowy odcinek krzywej jest szczególnie krytyczny i bez interpretacji dawek biologicznych może wiązać się z ryzykiem nawet 8% obniżenia TCP na każdy 1 Gy różnicy w rozkładzie dawki (Ryc. 2).



Ryc. 2. Teoretyczny przykład współzależności między fizycznym rozkładem dawki promieniowania (DVH), krzywą przeżycia komórkowego (SF) i prawdopodobieństwem miejscowego wyleczenia guza nowotworowego (TCP), zawierającego $N = 10^9$ komórek klonogennych, przedstawiony przez H.R. Withersa na DTF – Madison 2001 (Biological Dose in IMRT). Dla uproszczenia wywodu autor przyjął dawkę $D_{10} = 7,0$ Gy, obniżając SF o jeden rząd komórek. A zatem dawka całkowita 70 Gy jest równa $10 \times D_{10}$ i w przypadku guza o $N = 10^9$ komórek wywołuje efekt przeżycia równy 10^{-1} , ($10^9 \times 10^{-10}$), co odpowiada $TCP = e^{-0.1} = 0,9$ (90%). Gradient dawki, w 10% objętości (panel A). 7 Gy powoduje wzrost średniego przeżycia komórkowego od 0.1 do 1.0 (7 Gy różnicy zmniejsza dawkę w tym obszarze do 63 Gy, tj. $9 \times D_{10}$), co odpowiada $SF = 10^9 \times 10^{-9} = 1,0$. W konsekwencji szansa przeżycia wyniesie $TCP = e^{-1} = 0,37$ (37%). Taka różnica w rozkładzie dawki fizycznej powoduje obniżenie szansy wyleczenia (TCP) o 8% na każdy 1 Gy gradientu dawki [TCP 90% – TCP 37% = 53% / 7 Gy – 8 Gy / 1 Gy]. Ta reguła jest niezależna od przyjęcia dawki efektywnej (D_{37} , D_{50} czy D_{10}) i dotyczy wszystkich raków płaskonabłonkowych.

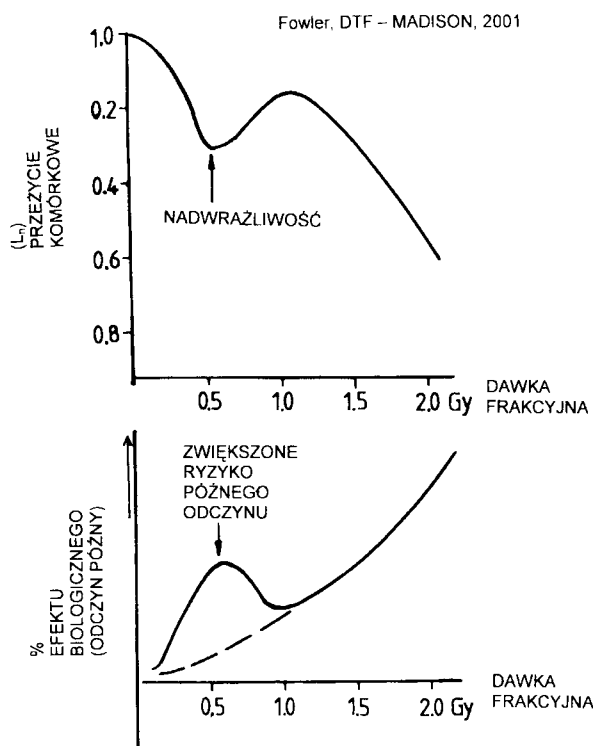
Pojawiło się istotne pytanie, co oznacza „dawka biologiczna”. Jest to dawka, z reguły znormalizowana dla frakcjonowania dawki 2,0 Gy, której odpowiada określone prawdopodobieństwo efektu biologicznego (wyjaśnienie nowotworu, późne uszkodzenie popromienne w tkance zdrowej) i zależy ona od stosowanych parametrów frakcjonowania dawki, precyzji oznaczeń GTV i CTV, komórkowej organizacji guza nowotworowego, seryjnej lub równoległej organizacji tkanki (narządu) zdrowej, wrażliwości na zmianę dawki frakcyjnej (nie mylić z wewnątrzkomórkową promieniowrażliwością). Maciejewski zwrócił uwagę na istotny wpływ czasu napromieniania na wartość dawki biologicznej. Wydłużenie całkowitego czasu napromieniania nawet o 2-3 dni w wyniku nieplanowanych przerw, w tym również przerw sobotnio-niedzielnich, całkowicie zmienia nawet najbardziej optymalny rozkład dawki w objętości (DVH). Wyniki własnych badań i wielu kontrolowanych badań angielskich i amerykańskich dobitnie wskazują, że tempo repopulacji komórek nowotworowych jest znacznie szybsze niż dotychczas sądzono i do tego jest zmienne w trakcie radioterapii. Potwierdzają to również prezentowane wyniki badań Tarnawskiego z ośrodka gliwickiego, który na modelu klinicznym ponad 1500 chorych na raka regionu głowy i szyi wykazał, że w czasie przerwy sobotnio-niedzielnej tempo repopulacji przeżywających klonogennych komórek nowotworowych jest około 3-krotnie większe niż w ciągu „roboczych” dni tygodnia. Tak więc nie tylko trial CAIR, ale również wyniki konwencjonalnej radioterapii dostarczają przekonującej sugestii, że repopulacja kompensuje znaczną część efektu letalnego dawki całkowitej, tym większy, im dłuższy jest całkowity czas napromieniania.

Interesującą debatę na temat modeli dawek biologicznych zainicjował A. Niemierko (przed laty pracownik Instytutu Onkologii, a obecnie profesor Harvard University w Bostonie, jeden z czołowych autorytetów w zakresie radiobiologii i fizyki planowania radioterapii). Jako autor oryginalnej i powszechnie uznanej koncepcji Jednorodnej Dawki Równoważnej (*Equivalent Uniform Dose – EUD*) zwrócił on uwagę na częste błędy interpretacyjne, tzw. wartości średnich, przedziałów ufności i zakresu zmienności, które mogą prowadzić do uznania badanego czynnika za silnie predykcyjny, podczas gdy jego siła predykcji jest fałszywie dodatnia. Koncepcja EUD zdobywa coraz więcej zwolenników i staje się prawie nieodłącznym atrybutem wyrafinowanych technik w radioterapii. Fowler postuluje, że wartość EUD w obszarze guza powinna być przynajmniej tak wysoka, jak planowana dawka fizyczna. Do interesującej dyskusji na temat przydatności i wiarygodności modeli dawek równoważnych i modeli statystycznych, której nie sposób opisać w szczegółach, doszło w czasie wieczornej sesji roboczej, która przeciągnęła się do późnych godzin nocnych. D. Wigg z Royal Adelaide Hospital, jeden z czołowych radiobiologów australijskich, zwrócił uwagę na fakt, że wyniki badań klinicznych mogą zdecydowanie podważyć wiarygodność modeli radiobiologicznych, natomiast nie mogą jednoznacznie potwierdzić ich przydatności klinicznej. To skłania do ważnego praktycznego wniosku,

że nie należy rezygnować z wykorzystania tych modeli w praktyce, ale uzyskane wyniki powinny być krytycznie interpretowane.

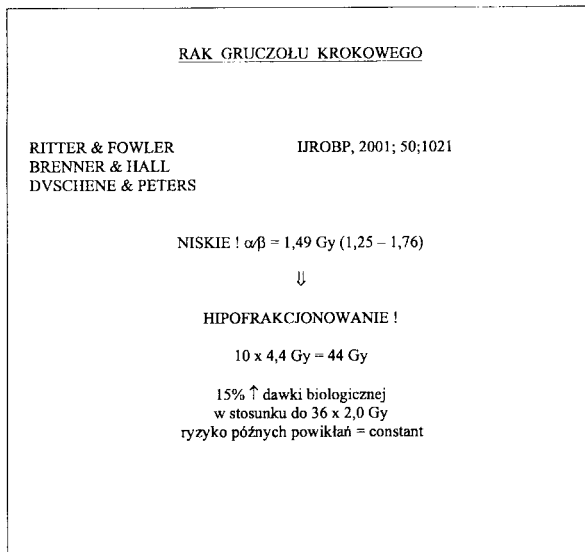
Ważnym przyczynkiem do tego stanowiska była informacja Fowlera o wynikach badań M. Joinera z Gray Laboratory, które wskazują na niespodziewany wzrost nadwrażliwości zdrowych tkanek w przedziale bardzo niskich dawek frakcyjnych (< 0,5 Gy). To może przemawiać za ryzykiem niespodziewanych odczynów popromiennych w tkankach, w których dochodzi do gwałtownego gradientu dawki (Ryc. 3). Taka sytuacja występuje czasami w radioterapii dostosowawczej i prawie zawsze w IMRT i tomoterapii. Radioterapeuta przyjmuje taki rozkład dawki jako oczekiwany, tymczasem może on być obrazem potencjalnego ryzyka powikłań popromiennych. Niestety, brak jest dotychczas obserwacji klinicznych w tym zakresie.

Techniki IMRT i tomoterapię można niewątpliwie uznać za rewolucję w radioterapii. Natomiast rewolucję kliniczną może z kolei wywołać informacja Fowlera, że za wiarygodną należy uznać bardzo niską wartość wskaźnika α/β dla raka gruczołu krokowego (średnio 1,49 Gy, P.U. = 1,25-1,76 Gy), przy połówkowym czasie naprawy



Ryc. 3. Krzywa przeżycia komórkowego ilustruje nadwrażliwość zdrowej tkanki w przedziale niskich dawek frakcyjnych ($\leq 0,5$ Gy) (Fowler: Radiobiological issues in IMRT, DTF – Madison 2001) i wskazuje na potencjalny wzrost ryzyka późnych odczynów popromiennych w obszarze gwałtownego gradientu dawki, któremu odpowiada obniżenie dawki frakcyjnej do 0,5 Gy i poniżej. Jeżeli planowana dawka całkowita w obszarze guza wynosi np. 60 Gy w 30 frakcjach (izodoza referencyjna 90%), to stosując IMRT, należy zwrócić pilną uwagę na ten obszar tkanek zdrowych, w którym dawka ulega obniżeniu poniżej 27%, co odpowiada dawce frakcyjnej $\leq 0,5$ Gy. Fenomen ilustrowany Ryciną 3 przestrzega przed stosowaniem modelu liniowo-kwadratowego dla niskich dawek frakcyjnych (\leq poniżej 1,0 Gy).

$T_{1/2} = 1,9$ godziny (Ryc. 4). Kliniczną implikacją tej informacji może być powrót do hipofrakcjonowania, jako radykalnej radioterapii raka gruczołu krokowego i rezygnacja z eskalacji dawki całkowitej powyżej 70 Gy. Rozpoczęto kontrolowane badanie kliniczne, w którym stosuje się 10 frakcji po 4,4 Gy. Wstępne obserwacje wskazują na wzrost zysku terapeutycznego, bez zwiększenia ryzyka późnych powikłań popromiennych. Pojawia się perspektywa krótszej i bardziej skutecznej radioterapii tego nowotworu.



Ryc. 4. Wskaźnik α/β dla raka gruczołu krokowego jest nawet niższy niż dla rdzenia kręgowego, co upoważnia do stosowania hipofrakcjonowania bez zwiększenia ryzyka późnych odczynów popromiennych.

Obok technik RT, radiobiologii i fizyki planowania, diagnostyka i terapia molekularna staje się interesującym, i wydaje się nieodzownym, partnerem radioterapii. Jedną z najbardziej interesujących i klinicznie obiecujących koncepcji jest wykorzystanie molekularnych inhibitorów wzrostu komórek nowotworowych dla współdziałania z radioterapią, w celu zwiększenia jej skuteczności. Harari z Uniwersytetu w Madison przedstawił projekt zastosowań w radioterapii inhibitorów naskórkowego czynnika wzrostu (*Epidermal Growth Factor* – EGFR) i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGFR). Liczne badania wykazały, że liczba receptorów EGFR na powierzchni błon komórek nowotworowych jest 10-30-krotnie większa niż na błonie komórek prawidłowych. Blokada tych receptorów przez odpowiednie przeciwciała wyłącza komórkę nowotworową z procesu rozplemu i kieruje ją na drogę apoptozy. Takim inhibitorem EGFR jest kompleks białkowy IMClone C225 (Cetuximab), odkryty przez Johna Mendelshona w 1980 roku i niedawno zatwierdzony przez FDA do stosowania klinicznego, podobnie zresztą, jak i inhibitor kinezy tyrozynowej Gleevec. (Ten ostatni ma wejść na rynek krajowy na początku 2002 r.). Dotychczas oba te preparaty stosowano samodzielnie, z miernym powodzeniem, w II rzucie leczenia białaczek.

W ostatnich latach okazało się, że C225 jest również wyjątkowo obiecującym radiocuczulaczem, indukując blok komórkowy w fazie G1 oraz popromienną apoptozę, a ponadto znacząco zmniejsza ryzyko przerzutów odległych. Seria kontrolowanych badań klinicznych I i III fazy potwierdziła wzmoczoną promieniowrażliwość nowotworów, głównie nabłonkowych, po stosowaniu inhibitorów EGFR i VEGFR. W opinii Harari'ego, te informacje, napływające z wielu ośrodków amerykańskich, tworzą nową obiecującą strategię leczenia przeciwnowotworowego, która jest aktualnie sprawdzana w kilku dużych badaniach kontrolnych. Tę złożoną i fascynującą perspektywę nowych kierunków badań doświadczalnych i klinicznych uzupełniają w opinii E. Meyerand z Uniwersytetu w Madison możliwości wykorzystania PET i spektroskopii NMR dla śledzenia na poziomie molekularnym patologii komórek nowotworowych i ich odpowiedzi na różne formy leczenia.

Oceniając wysoki i oryginalny poziom naukowy Konferencji DTF w Madison pojawia się refleksja, że aktualna i przyszła radioterapia to już nie tylko współzależność dawki-czasu i frakcjonowania, ale złożony proces integracji wyrafinowanej technologii, techniki napromieniania i fizyki z radiobiologią planowania leczenia, diagnostyką i terapią oraz monitorowaniem molekularnym. Podobnie jak era ortowoltażu uległa ewolucji stosunkowo szybko w terapię megawoltową, tak wydaje się, że powoli mija era względnie prostej i konwencjonalnej radioterapii. Można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że za kilka lat radioterapeuta bez dogłębnej znajomości biologii molekularnej i radiobiologii będzie miał duże trudności z zaproponowaniem pacjentowi wysoce skutecznej taktyki leczenia promieniami. Te nowe dziedziny już teraz są nieodłącznym elementem programu większości zjazdów i konferencji naukowych. Na koniec, będąc pod wrażeniem postępu w radioterapii, trudno uwolnić się jednak od myśli, czy aby radioterapia jako samodzielna metoda leczenia nie stanie się zbędna?

Prof. dr hab. med. Bogusław Maciejewski
Centrum Onkologii-Instytut
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-101 Gliwice