

Porównanie radioterapii wiązką z modulacją intensywności dawki (IMRT) i konformalnej radioterapii (CFRT) w planowaniu leczenia u chorych na raka trzustki

Grzegorz Głowacki¹, Iwona Wesołowska², Dawid Bodusz¹, Edyta Wolny¹, Łukasz Michalecki¹, Leszek Miszczyk¹, Jerzy Wydmański¹

Wstęp. Rak trzustki jest szóstą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce. Wyniki leczenia są złe, a rokowanie niepomyślne. Podstawową metodą leczenia jest operacja i adiuwantowa chemio- lub radiochemioterapia. Znaczny postęp technologiczny, jaki dokonał się w ciągu ostatnich kilkunastu lat, umożliwił przeprowadzenie radioterapii w sposób bardziej bezpieczny i precyzyjny dzięki zastosowaniu nowych technik w planowaniu radioterapii, obrazowaniu i prowadzeniu napromieniania.

Cel. Celem badania jest porównanie radioterapii wiązką z modulacją intensywności dawki (IMRT) i radioterapii konformalnej 3D (CFRT) u chorych na raka trzustki.

Materiał i metoda. U każdego z piętnastu chorych wykonano cztery plany leczenia: techniką dwóch pól naprzeciwległych (2P), dwóch pól naprzeciwległych i jednego pola skośnego (3P), dwóch pól naprzeciwległych i dwóch pól skośnych (4P) oraz z zastosowaniem techniki z modulacją intensywności dawki (IMRT).

Planowanie wykonano zgodnie z zaleceniami protokołu ICRU 50 i 62 w celu uzyskania dawki minimalnej w obszarze PTV nie niższej aniżeli 95% dawki całkowitej. Plany leczenia zostały porównane przy użyciu histogramów rozkładu dawki w jej objętości (DVH — *Dose Volume Histogram*). Wyznaczono parametry V_{20} dla każdej z nerek, V_{30} dla wątroby, dawkę maksymalną dla rdzenia kręgowego i jelit, dawkę minimalną w obszarze PTV, dawkę średnią dla całej wątroby oraz obu nerek. Obliczono wartości procentowego współczynnika pokrycia objętości tarczowej (PTC), indeksu konformalności (CI) oraz indeksu homogenności (HI). Celem porównania poszczególnych technik przeprowadzono analizę statystyczną przy pomocy nieparametrycznego testu Wilcoxa.

Wyniki. Dawka minimalna w obszarze PTV (PTV_{min}) dla techniki dwupolowej wynosiła 42,8 Gy, dla techniki 3P — 42,9 Gy, 4P — 43,2 Gy oraz 43,2 Gy dla IMRT ($p = 0,006$). Dawka maksymalna w rdzeniu kręgowym była akceptowalna dla wszystkich technik planowania (3P — 44 Gy, 4P — 42 Gy, IMRT — 45 Gy) z wyjątkiem techniki dwupolowej 2P — 47,7 Gy (2P vs IMRT $p = 0,00065$, 3P vs IMRT $p = 0,95$, 4P vs IMRT $p = 0,005$). Wartości parametru V_{20} dla nerek były porównywalne we wszystkich planach konformalnych. Dla lewej nerki wynosiły odpowiednio: 44,7%, 41%, 40% w oparciu o techniki 2P, 3P i 4P oraz 11,3%, 10,7%, 9,2% dla nerki prawej. Wartości parametru V_{20} dla lewej nerki wynosiły 18% i 6% dla nerki prawej po zastosowaniu planowania techniką IMRT ($p < 0,002$). Parametr V_{30} dla wątroby był porównywalny we wszystkich wykonanych planach leczenia: 2P — 8,3%, 3P — 8%, 4P — 7% oraz IMRT — 7%. (2P vs IMRT $p = 0,015$, 3P vs IMRT $p = 0,04$, 4P vs IMRT $p = 0,36$). Dawka maksymalna w objętości jelit była porównywalna i akceptowalna po zastosowaniu każdej z technik napromieniania: 2P — 48,5 Gy, 3P — 47,0 Gy, 4P — 46,7 Gy, IMRT — 48,0 Gy ($p = 0,001$).

Wnioski. Zastosowanie IMRT w planowaniu uzupełniającej radioterapii u chorych na raka trzustki pozwala na uzyskanie lepszego rozkładu dawki i lepszą ochronę nerek w porównaniu z innymi technikami konformalnymi. Wszystkie zastosowane techniki pozwalają na uzyskanie porównywalnych rozkładów dawek w obszarze wątroby i jelit.

¹Zakład Radioterapii

²Zakład Planowania Radioterapii i Brachyterapii

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

The comparison of intensity modulated radiotherapy (IMRT) and conformal radiotherapy (CFRT) in planning of adjuvant radiotherapy for patients with pancreatic cancer

Introduction. Pancreatic cancer is the sixth highest cause of mortality in patients with malignant neoplasms in Poland. The results of treatment are poor and prognosis unfavourable. The basic method of treatment is surgery with adjuvant chemo or radiochemotherapy.

Aim. The aim of the study was to compare CFRT (2F, 3F, 4F) and IMRT in planning of adjuvant radiotherapy for fifteen patients with pancreatic cancer.

Material and method. For each patient from this group four treatment plans were performed: three for CFRT and one for IMRT. The CFRT plans consisted of two opposite fields (2F), two opposite fields and one oblique fields (3F), two lateral and two oblique fields (4F) and the IMRT plan. The treatment plans were performed to achieve a minimum dose to the PTV which was no lower than 95% of the total prescribed dose. Treatment plans were compared using dose-volume histograms (DVH) and using V_{20} parameter for left (LK) and right kidney (RK), V_{30} for liver (L), maximal dose for spinal cord (SC), maximal dose for intestines (IN), mean dose for whole liver and each kidney. The PTC (Percent Target Coverage), CI (Conformity Index) and HI (Homogeneity Index) parameters were evaluated for each plan. For the evaluation of statistical significance the nonparametric Wilcoxon's test was performed.

Results. The minimum dose in the PTV (PTV_{min}) for 2F plan was: 42.8 Gy, 3F — 42.9 Gy, 4F — 43.2 Gy and in IMRT — 43.2 Gy ($p = 0.006$). The maximal dose for spinal cord was acceptable in all plans (3F — 44 Gy, 4F — 42 Gy, IMRT — 45 Gy) except in 2F — 47.7 Gy (2F vs IMRT $p = 0.00065$, 3F vs IMRT $p = 0.95$, 4F vs IMRT $p = 0.005$). The median volume for each kidney V_{20} was comparable for all conformal plans. For the left kidney 44.7%, 41%, 40% for 2F, 3F and 4F respectively and 11.3%, 10.7%, 9.2% for the right kidney. The V_{20} for the left kidney was 18% and 6% for the right kidney using the IMRT plans ($p < 0.002$). The V_{30} for the liver was comparable for each of the plans: 2F — 8.3%, 3F — 8%, 4F — 7% and IMRT — 7%. (2F vs IMRT $p = 0.015$, 3F vs IMRT $p = 0.04$, 4F vs IMRT $p = 0.36$). The maximal dose to the intestines was acceptable in all plans 2F — 48.5 Gy, 3F — 47.0 Gy, 4F — 46.7 Gy, IMRT — 48.0 Gy ($p = 0.001$).

Conclusions. Using IMRT in the planning of adjuvant radiotherapy for patients after surgery for pancreatic cancer achieves a better dose distribution and protection of kidneys compared to standard conformal planning. All techniques achieved a similar dose distribution in the liver and intestines.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 3: 234–240

Słowa kluczowe: rak trzustki, radioterapia, IMRT

Key words: pancreatic cancer, radiotherapy, IMRT

Wstęp

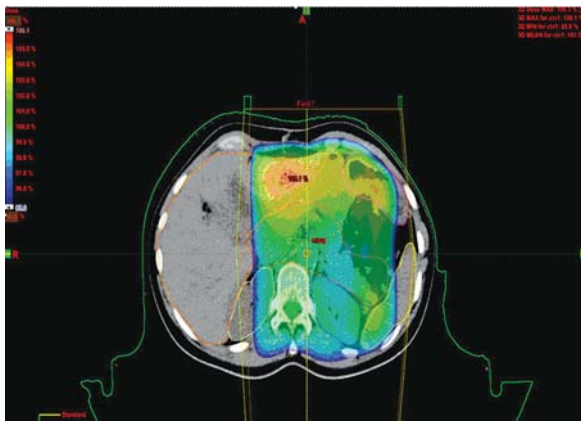
Zachorowalność na raka trzustki w Polsce utrzymuje się od lat na stałym poziomie. W 2009 roku zarejestrowano 1664 (2,4%) nowych zachorowań wśród mężczyzn i 1563 (2,3%) wśród kobiet oraz 2350 (4,5%) zgonów wśród mężczyzn i 2197 (5,4%) zgonów wśród kobiet [1]. Wyniki leczenia chorych na raka trzustki są złe, 5-letnie przeżycia wynoszą zaledwie 5%. Podstawą leczenia radykalnego chorych na raka trzustki jest leczenie operacyjne [2], które pozwala na uzyskanie 5-letniego przeżycia u 25–30% chorych w przypadku braku rozsiewu do regionalnych węzłów chłonnych oraz u około 10% chorych z przerzutami do węzłów chłonnych [3]. Niestety w przypadku 70–80% chorych choroba jest rozpoznawana w stadium miejscowego zaawansowania lub rozsiewu uniemożliwiającego przeprowadzenie radykalnej operacji. W takich przypadkach mediana przeżycia chorych wynosi zaledwie od 9 do 13 miesięcy w przypadkach nieoperacyjnych z powodu miejscowego zaawansowania guza oraz od 3 do 6 miesięcy w stadium rozsiewu [4]. W wybranej grupie pacjentów na

nieoperacyjnego raka trzustki możliwe jest zastosowanie radykalnej radiochemioterapii, w pozostałych przypadkach stosuje się paliatywną chemioterapię, radioterapię lub leczenie objawowe.

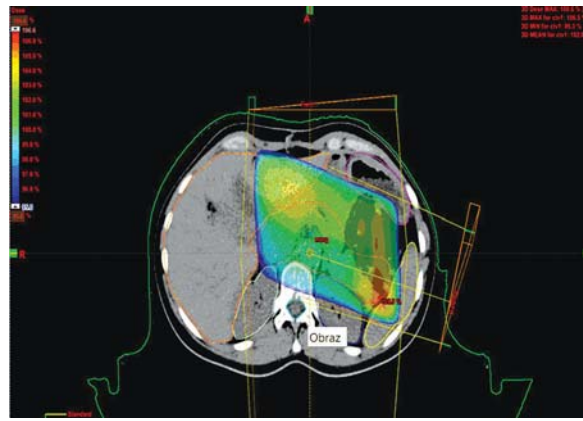
W grupie chorych operowanych zaleca się stosowanie pooperacyjnej chemioterapii lub radiochemioterapii, z której szczególną korzyść mogą odnosić chorzy z guzami głowy trzustki lub guzami o średnicy powyżej 3 cm, a zwłaszcza po resekcjach R1 [5–7].

Głównym ograniczeniem dla standardowej radioterapii w obszarze jamy brzusznej jest bliskie sąsiedztwo narządów krytycznych, takich jak rdzeń kręgowy, nerki, wątroba i jelita, co w znacznym stopniu ogranicza możliwość podwyższania dawki w obszarze guza nowotworowego bez jednoczesnego wzrostu ryzyka nasilenia odczynów popromiennych.

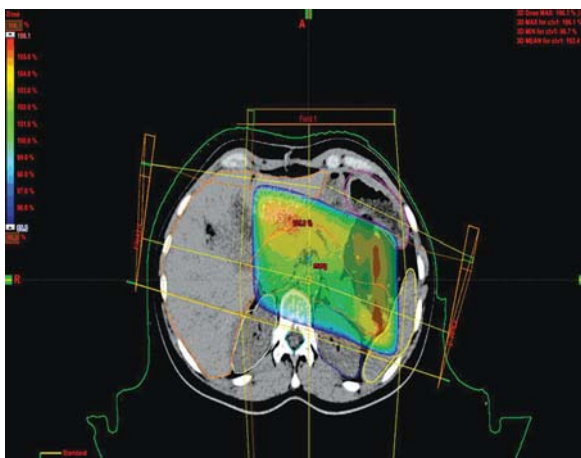
Znaczny postęp technologiczny, jaki dokonał się w ciągu ostatnich kilkunastu lat, umożliwił przeprowadzenie radioterapii w sposób bardziej bezpieczny i precyzyjny, przyczyniając się do zmniejszenia toksyczności leczenia. Szybki rozwój w zakresie radioterapii umożliwił zastąpienie



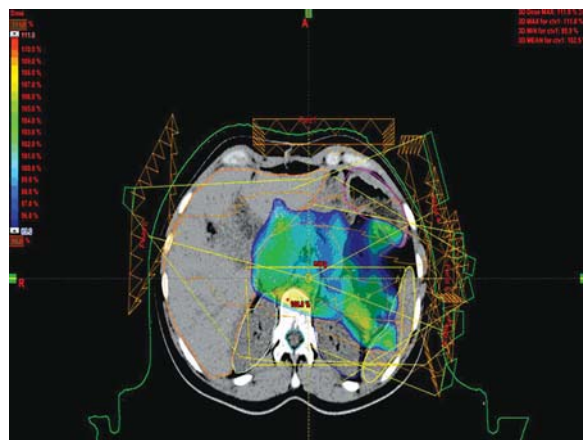
Rycina 1a. Technika dwupolowa (2P)



Rycina 1b. Technika trójpolowa (3P)



Rycina 1c. Technika czteropolowa (4P)



Rycina 1d. Technika IMRT

planowania dwuwymiarowego (2D) planowaniem trójwymiarowym (3D) i stosowanie tzw. radioterapii konformalnej (3D-CRT), realizowanej w oparciu o trójwymiarowe obrazy tomografii komputerowej (CT) z możliwością fuzji z obrazami rezonansu magnetycznego (NMR) lub pozytronowej tomografii emisyjnej (PET). Kolejnym krokiem było wprowadzenie w latach dziewięćdziesiątych technik radioterapii z modulacją intensywności dawki promieniowania (IMRT).

Cel

Celem badania jest porównanie pooperacyjnej radioterapii konformalnej 3D techniką dwóch pól naprzeciwległych (2P), trzech pól (dwóch pól naprzeciwległych i jednego skośnego) (3P) oraz czterech pól (dwóch pól naprzeciwległych i dwóch pól skośnych) (4P) oraz techniki IMRT u chorych na raka trzustki.

Materiał i metoda

W grupie piętnastu chorych na raka trzustki wykonano 60 planów leczenia techniką 2P, 3P, 4P i IMRT (ryc. 1a, b, c, d). Dla każdego chorego wykonano cztery plany leczenia.

Chorych unieruchamiano przy pomocy masek termoplastycznych. Planowanie leczenia przeprowadzono w oparciu o badanie tomografii komputerowej. Kryterium kwalifikacji do pooperacyjnej radiochemioterapii stanowiły: zaawansowanie pooperacyjne T2-4 N0-1 M0 lub nieradykalny zabieg operacyjny. Planowanie leczenia przeprowadzono w oparciu o kryteria ICRU 50 i 62 [8, 9]. Obszar napromieniania (CTV — *Clinical Target Volume*) stanowiła łoża pooperacyjna oraz regionalny układ chłonny z marginesem (PTV — *Planning Target Volume*). Stosowano dawkę frakcyjną 1,8 Gy w 25 frakcjach do dawki całkowitej 45 Gy. Jednocześnie podawano dwa cykle chemioterapii w oparciu o 5-fluorouracyl z leurowyną w rytmie 28 dni.

W analizie porównawczej planów leczenia wzięto pod uwagę dawkę minimalną w obszarze PTV, dawkę maksymalną w rdzeniu kręgowym, współczynnik V_{20} dla lewej i prawej nerki (objętość nerki otrzymująca dawkę co najmniej 20 Gy), współczynnik V_{30} dla wątroby (objętość wątroby otrzymująca dawkę co najmniej 30 Gy), dawkę średnią dla nerki prawej i lewej oraz wątroby. Ponadto obliczono procentowy współczynnik pokrycia objętości docelowej (*Percent Target*

Coverage — PTC), indeks konformalności (Conformity Index — CI) oraz indeks homogenności (Homogeneity Index-HI), posługując się następującymi wzorami.

$$PTC = PTV_{95\%D} / PTV \times 100\%$$

$PTV_{95\%D}$ — objętość PTV pochłaniająca dawkę równą lub wyższą aniżeli 95% dawki zaplanowanej

PTV — objętość PTV

Współczynnik ten określa odsetek objętości PTV objętej izodozą 95%. Wartość równa 100% oznacza, iż cała objętość PTV została objęta izodozą wynoszącą 95% dawki zaplanowanej.

$$CI = TV / PTV$$

TV — objętość leczona (objętość objęta izodozą 95%)

PTV — objętość PTV

Współczynnik ten określa rozkład dawki w obszarze PTV oraz w tkankach otaczających. Wartość powyżej jedności świadczy o tym, iż wysoką dawką promieniowania objęte są również otaczające tkanki zdrowe.

$$HI = D_{max_{PTV}} / D_{ref}$$

$D_{max_{PTV}}$ — dawka maksymalna w obszarze PTV

D_{ref} — dawka zaplanowana

Współczynnik homogenności określono jako iloraz, tj. stosunek dawki maksymalnej w obszarze PTV i dawki zaplanowanej. Parametr ten określa homogenność rozkładu dawki w napromienianej objętości tarczowej.

Celem porównania poszczególnych technik przeprowadzono analizę statystyczną przy pomocy nieparametrycznego testu Wilcoxon.

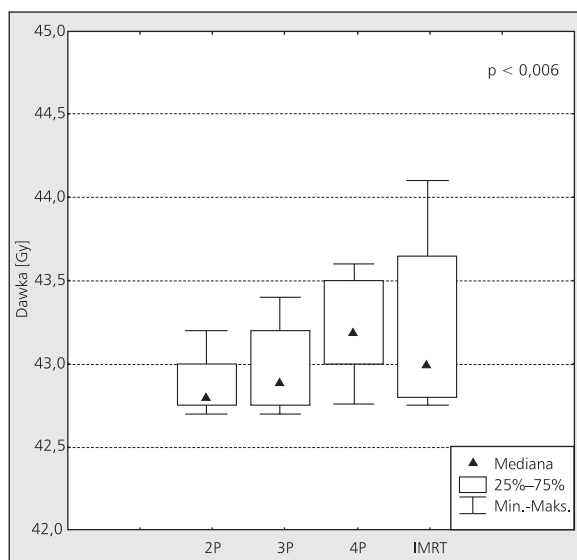
Wyniki

W objętości PTV uzyskano podane poniżej dawki minimalne.

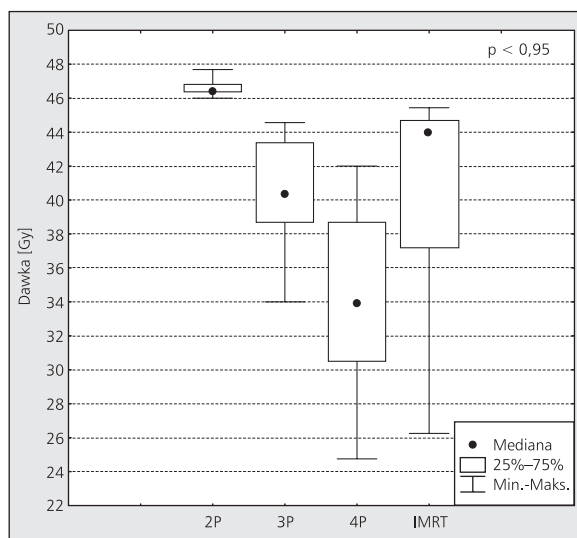
W technice dwupolowej 42,8 Gy (42,7–43,2 Gy), w trójpolowej 42,9 Gy (42,7–43,4 Gy), czteropolowej 43,2 Gy (42,76–43,6 Gy) oraz 43,2 Gy (42,7–44,1 Gy) w IMRT ($p = 0,006$). Szczegóły przedstawia rycina 2.

Dawki maksymalne w rdzeniu kręgowym były akceptowalne dla każdej z zastosowanych technik radioterapii z wyjątkiem techniki dwupolowej i wynosiły odpowiednio (2P — 46,5 Gy, 3P — 40,4 Gy, 4P — 34 Gy, IMRT — 44 Gy) (2P vs IMRT $p = 0,00065$, 3P vs IMRT $p = 0,95$, 4P vs IMRT $p = 0,005$). Wyniki przedstawia rycina 3.

Mediany wartości parametru V_{20} obliczonego dla lewej nerki były porównywalne dla wszystkich planów konformal-



Rycina 2. Rozkłady dawek minimalnych dla technik 2P, 3P, 4P i IMRT

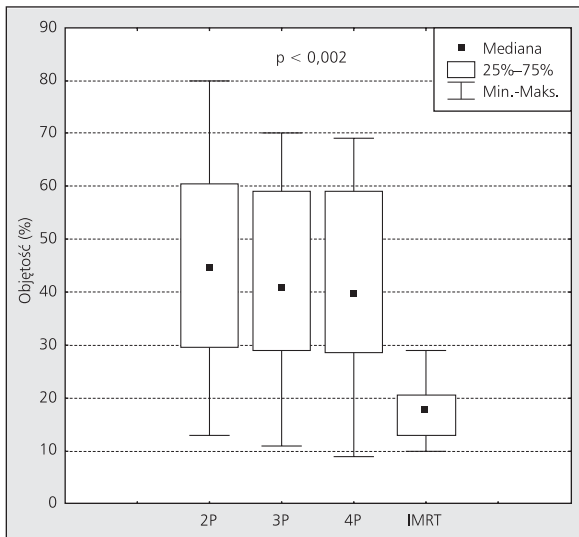


Rycina 3. Rozkłady dawek maksymalnych dla rdzenia kręgowego dla technik 2P, 3P, 4P i IMRT

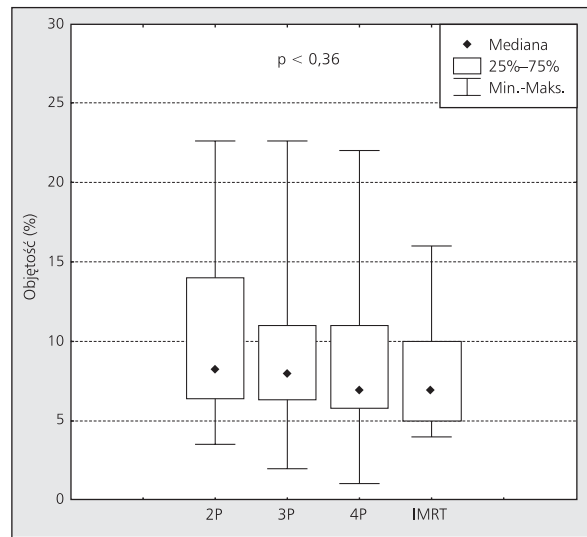
nych i wynosiły odpowiednio 44,7%, 41%, 40% dla technik 2P, 3P i 4P (ryc. 4). Wartości tego parametru dla nerki prawej wynosiły odpowiednio 11,3%, 10,7%, 9,2% (ryc. 5).

Uzyskano znaczną poprawę wartości mediany współczynnika V_{20} po zastosowaniu techniki IMRT. Wartości tego parametru wynosiła odpowiednio 18% i 6% dla nerki lewej i prawej i różniła się statystycznie znamienne w porównaniu do technik konformalnych ($p < 0,002$).

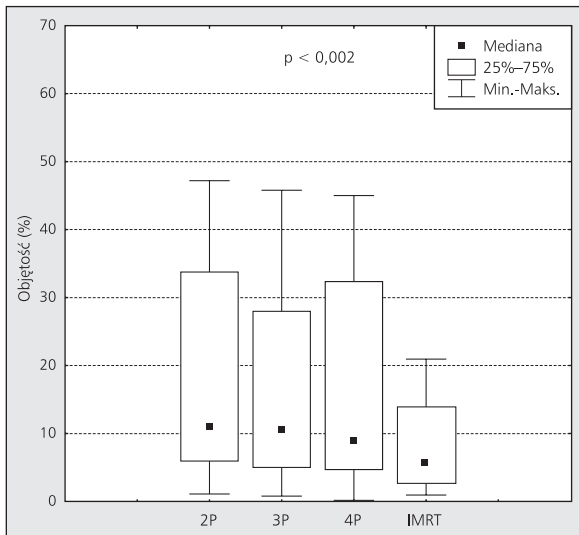
Uzyskano znamienne statystycznie niższe wartości w zakresie dawek średnich w objętości nerki lewej po zastosowaniu techniki IMRT w porównaniu ze wszystkimi pozostałymi technikami konformalnymi. (2P, 3P, 4P, IMRT odpowiednio $D_{\text{śred}}$ 21 Gy, 18,5 Gy, 17 Gy, 10,4 Gy, $p < 0,001$).



Rycina 4. Porównane wartości współczynnika V_{20} dla lewej nerki dla planów 2P, 3P, 4P oraz IMRT



Rycina 6. Porównane wartości współczynnika V_{30} dla wątroby dla planów 2P, 3P, 4P oraz IMRT



Rycina 5. Porównane wartości współczynnika V_{20} dla prawej nerki dla planów 2P, 3P, 4P oraz IMRT

W zakresie dawek średnich w objętości nerki prawej nie wykazano różnicy statystycznie znamiennej ($p > 0,3$).

W zakresie V_{30} obliczonego dla wątroby wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy poszczególnymi technikami napromieniania, pozostającą jednak bez klinicznego znaczenia. Parametr V_{30} dla techniki 2P, 3P, 4P i IMRT wynosił odpowiednio 8,3%, 8%, 7% i 7%. (2P vs IMRT $p = 0,015$, 3P vs IMRT $p = 0,04$, 4P vs IMRT $p = 0,36$; rycina 6). W zakresie dawek średnich nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy techniką IMRT oraz techniką 4P ($p = 0,6$), natomiast w porównaniu z technikami 2P i 3P uzyskano różnicę statystycznie znaczącą ($p < 0,009$), jednak nieistotną z klinicznego punktu widzenia z uwagi na bardzo małe wartości obliczonych dawek.

Dawka maksymalna w objętości napromienianych jelit była akceptowalna we wszystkich stosowanych technikach radioterapii i wynosiła odpowiednio: 2P — 48,5 Gy, 3P — 47,0 Gy, 4P — 46,7 Gy, IMRT — 48,0 Gy ($p = 0,001$). Wyniki wartości ocenianych parametrów przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Wartości ocenianych parametrów dla technik 2P, 3P, 4P i IMRT

	2P med. (zakres)	3P med. (zakres)	4P med. (zakres)	IMRT med. (zakres)
PTV_{min}	42,8 Gy (42,7–43,2)	42,9 Gy (42,7–43,4)	43,2 Gy (42,7–43,6)	43,2 Gy (42,7–44,1)
SC_{max}	46,5 Gy (46–47,7)	40,4 Gy (34–44,5)	34 Gy (24,8–42)	44 Gy (26,3–45,5)
V_{20} nerka lewa	44,7% (13–80)	41% (11–70)	40% (9–69)	18% (10–29)
$D_{średnia}$ nerka lewa	21 Gy (7,5–35)	18,5 Gy (6,6–27,5)	17 Gy (5,5–27)	10,4 Gy (5,8–16)
V_{20} nerka prawa	11,3% (1,2–47)	10,7% (1–45,7)	9,2% (0,2–45)	6% (1–21)
$D_{średnia}$ nerka prawa	10 Gy (2,5–22)	9,3 Gy (3,3–19,3)	8 Gy (8,3–18)	7 Gy (3,1–13,5)
V_{30} wątroba	8,3% (3,5–22,6)	8% (2–22,5)	7% (1–22)	7% (4–16)
$D_{średnia}$ wątroba	6,4 Gy (2,7–12,5)	8,1 Gy (3,8–14)	10 Gy (4,5–14,5)	10 Gy (5–16)
IN_{max}	48,5 Gy (47,2–52)	47 Gy (46,5–48)	46,7 Gy (46–47)	48 Gy (46,3–49,5)

IN_{max} — dawka maksymalna w jelitach, SC_{max} — dawka maksymalna w rdzeniu kręgowym

Zgodnie z pierwotnym założeniem współczynniki PTC wyniosły 100% we wszystkich planach leczenia.

W zakresie CI uzyskano następujące wartości współczynnika odpowiednio dla techniki 2P, 3P, 4P i IMRT (mediana i zakres): 2P — 6,69 (5,2–8,8), 3P — 2,9 (2,2–3,8), 4P 2,59 (2–3), IMRT — 2,64 (2,3–3,6). Wykazano statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy techniką IMRT a techniką dwupolową ($p = 0,0006$). W porównaniu z techniką 3P nie uzyskano różnicy znamiennej statystycznie, natomiast w przypadku techniki 4P i IMRT różnica była statystycznie znamiennej na korzyść techniki czteropolowej ($p = 0,02$).

Indeksy homogenności (HI) nie różniły się statystycznie znamiennej pomiędzy techniką IMRT oraz techniką dwu- i trypolową z uwagi na wyższe dawki maksymalne uzyskiwane po zastosowaniu mniejszej liczby pól w technikach konformalnych 2P, 3P i wyniosły średnio 1,068 i 1,054.

Uzyskano natomiast znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy techniką IMRT a techniką czteropolową ($p = 0,006$). Średnie wartości HI dla IMRT i 4P wyniosły odpowiednio 1,06 i 1,043, co świadczy o lepszej homogenności rozkładu po zastosowaniu techniki czteropolowej.

Dyskusja

Technika modulacji intensywności dawki jest obecnie rutynową metodą leczenia wykorzystywaną w większości ośrodków w Polsce i za granicą.

W porównaniu z klasycznymi metodami technika IMRT umożliwia planowanie konformalnych rozkładów z uzyskaniem znacznych gradientów dawek, pozwalając na lepszą ochronę otaczających tkanek zdrowych. Ponadto umożliwia zmianę homogenności rozkładu dawki w napromienianej objętości, pozwalając na podwyższenie lub obniżenie dawki w danym obszarze pomimo stosowania stałej fizycznej dawki frakcyjnej (*SIB* — *Simultaneous Integrated Boost*) bez jednoczesnego wydłużania całkowitego czasu leczenia. Zastosowanie techniki IMRT ma jednak pewne ograniczenia, które wynikają paradoksalnie z przedstawionych korzyści. Z uwagi na konformalny charakter rozkładu dawki istnieje duże ryzyko niedopromienienia objętości tarczowej lub podania zbyt wysokiej dawki w obrębie narządów krytycznych w przypadku popełnienia tzw. błędu geograficznego. Podobne implikacje kliniczne dotyczą znacznego gradientu spadku dawki. W publikowanych analizach wykazano, iż spadek dawki o 50% zaledwie w 1% objętości tarczowej powoduje zmniejszenie prawdopodobieństwa wyleczenia do zera [10]. Z uwagi na powyższe stosowanie techniki IMRT wymaga dokładnej weryfikacji ułożenia chorego w oparciu o techniki IGRT (*Image Guided Radiation Therapy*). Kolejny element to dość istotny wzrost objętości zdrowych tkanek napromienianych niskimi dawkami promieniowania z uwagi na dużą liczbę pól napromieniania, co istotnie może wpływać na indukcję wtórnych nowotworów [11, 12] i nasilenie odczynu hematologicznego. Nie bez znaczenia w aspekcie efektów stochastycznych pozostaje także wpływ dawki promie-

niowania wynikający z codziennej weryfikacji w ramach IGRT, która to dawka według niektórych publikacji może zwiększać dawkę całkowitą nawet o 2,5 Gy [13]. Kolejny problem w zastosowaniu IMRT to istotnie większy wpływ zmiany warunków anatomicznych podczas radioterapii na rzeczywisty rozkład dawki w porównaniu z technikami klasycznymi [14]. Wydaje się jednak, iż zastosowanie IMRT jest korzystniejszym rozwiązaniem w porównaniu z technikami klasycznymi, jeżeli jest prowadzone w odpowiedni sposób.

Liczba publikacji dotyczących IMRT rośnie stale, co świadczy o dużym zainteresowaniu tą metodą leczenia. Przedstawiane randomizowane badania kliniczne dowodzą wzrostu jakości życia oraz zmniejszenia toksyczności w porównaniu z klasycznymi metodami, nie wykazując jednocześnie wpływu na przeżycia całkowite [15].

W analizowanym materiale nie wykazano różnicy statystycznie znamiennej w homogenności rozkładu dawki w PTV pomiędzy techniką IMRT oraz technikami 2P i 3P. Indeksy homogenności nie różniły się z uwagi na wyższe dawki maksymalne uzyskiwane przy zastosowaniu małej liczby pól leczenia w technikach 2P i 3P.

Najbardziej homogenne rozkłady dawki uzyskano natomiast po zastosowaniu techniki czteropolowej, która to znamiennej statystycznie różniła się od techniki IMRT.

W zakresie konformalności rozkładu dawki wykazano znamiennej różnicę pomiędzy techniką IMRT a techniką dwupolową ($p = 0,0006$). W porównaniu z techniką 3P nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie, natomiast w przypadku techniki 4P i IMRT różnica była statystycznie znamiennej na korzyść techniki czteropolowej ($p = 0,02$). W ostatnim przypadku korzystniejsze wartości CI dla techniki 4P w stosunku do IMRT wynikały z mniejszej objętości napromienianych jelit, jednakże kosztem wzrostu dawki w nerkach. Z uwagi jednak na wyższą dawkę tolerancji jelit, w porównaniu z dawką tolerancji dla nerek IMRT jest techniką preferowaną.

Na podstawie powyższego przykładu można postawić wniosek, iż współczynnik CI nie jest wystarczającym miernikiem konformalności rozkładu dawki z uwagi na jego ilościowy charakter określający jedynie stosunek napromienianego „bloku tkanek”, bez rozgraniczenia na rodzaj napromienianej tkanki i jej promieniowrażliwość.

Prawdopodobieństwo wystąpienia późnych powikłań (NTCP — *Normal Tissue Complications Probability*) w otaczających tkankach zdrowych po zastosowaniu radioterapii jest bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na sposób planowania leczenia i optymalizacji dawki promieniowania. NTCP dla tkanek zdrowych oparty jest na danych opublikowanych w latach 60. i 70. przez Rubina i Cassaretta [16, 17] i określa tzw. $TD_{5/5}$ i $TD_{50/5}$ czyli odpowiednio 5% i 50% prawdopodobieństwo wystąpienia późnych komplikacji w ciągu 5 lat po zastosowaniu określonej dawki promieniowania. $TD_{5/5}$ określono na 20 Gy dla nerki oraz 20–30 Gy dla całej wątroby. W latach 90. Emami przedstawił kolejne wyniki

badania dotyczących dawek tolerancji dla 1/3, 2/3 oraz całych narządów w zakresie współczynnika $TD_{5/5}$ oraz $TD_{50/5}$ [18].

Zgodnie z rekomendacjami QUANTEC (*The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*) dawka tolerancji dla wątroby wynosi 30–32 Gy średnio dla całego narządu, a w przypadku współistnienia innych chorób dotyczących tego organu — 28 Gy [19, 20]. Ryzyko wystąpienia późnych powikłań po zastosowaniu ww. dawek nie przekracza 5%. Analogicznie dla nerek dawka ta mieści się w przedziale między 15–18 Gy [21, 22]. W przypadku rdzenia kręgowego maksymalna dawka 50 Gy wiąże się z 0,2% ryzykiem jego uszkodzenia [23]. $TD_{5/5}$ dla jelita cienkiego oszacowano na 50 Gy w konwencjonalnym frakcjonowaniu w 1/3 objętości [18] i jest ona standardem w większości ośrodków [24].

Przedstawione powyżej kryteria dotyczące nerek spełniały wszystkie plany wykonane techniką IMRT, natomiast w przypadku zastosowania technik 4P wyżej opisanego kryterium nie spełniało 30% planów. W przypadku techniki 3P oraz 2P uzyskane wyniki były jeszcze gorsze.

W zakresie ocenianych parametrów rozkładu dawki w objętości bez względu na rodzaj zastosowanej techniki napromieniania uzyskano akceptowalne wyniki w zakresie PTV, wątroby i jelit. W przypadku jednak zastosowania techniki dwupolowej przekroczone akceptowalne dawki w rdzeniu kręgowym, z uwagi na co technika ta nie jest zalecana w przypadku planowania radioterapii u chorych na raka trzustki.

Zastosowanie techniki IMRT w planowaniu leczenia chorych na raka trzustki jest wskazane ze względu na znacznie lepszy rozkład w zakresie nerek przy jednoczesnym spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów dotyczących innych narządów oraz objętości tarczowej. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż jest to technika bardziej pracochłonna i droższa w porównaniu z technikami standardowymi. W przypadku zastosowania klasycznej techniki konformalnej rekomendowane jest zastosowanie czterech pól leczenia. U osób młodych z uwagi na potencjalne ryzyko indukcji wtórnych nowotworów zastosowanie IMRT powinno być indywidualnie rozważane pod tym względem oraz pod kątem przewidywalnych korzyści.

Wnioski

Zastosowanie radioterapii z modulacją intensywności dawki pozwala na uzyskanie lepszej ochrony nerek w porównaniu z innymi technikami konformalnymi, przy jednoczesnym zachowaniu zaleceń protokołu ICRU 50 i 62 dotyczących dawki minimalnej w objętości napromienianej i uzyskaniu zadowalających wartości parametrów rozkładu dawki dla pozostałych narządów krytycznych.

Dr n. med. Grzegorz Głowacki

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–101 Gliwice
e-mail: geno@poczta.onet.pl

Otrzymano: 14 stycznia 2013 r.

Przyjęto do druku: 11 lutego 2013 r.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Warszawa: Centrum Onkologii — Instytut; 2011, 13.
2. National Comprehensive Cancer Network (2008) Clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2008. <http://nccn.org/>.
3. Lim JE, Chien MW, Earle CC Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003; 237: 74–85.
4. Bruce H, Lynn W. *Handbook of radiation oncology basic principles and clinical protocols*. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers; 2009, 463.
5. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curativeresection. *Arch Surg* 1985; 120: 899–903.
6. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T i wsp. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periaampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230: 776–782.
7. Regine WF, Winter KA, Abrams RA i wsp. Fluorouracil vs. gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1019–1026.
8. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Report 50. Bethesda, MD: ICRU; 1993.
9. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Report 62. Bethesda, MD: ICRU; 1999.
10. Fowler JF. Radiobiological Issues in IMRT. W: *Biological & Physical Basis of IMRT & Tomotherapy*. Paliwal BR, Herbert DE, Fowler JF (red.). Madison: Medical Physics Publishing; 2001; 8–21.
11. Kry SF, Salehpour M, Followill DS i wsp. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1195–1203.
12. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 83–88.
13. Lee CP Dose comparison of megavoltage cone beam (MVCB) and orthogonal pair portal images. *J App Clin Med Phys* 2007; 7: 10–20.
14. Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM i wsp. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 355–362.
15. Veldman L, Madani I, Hulstaert F i wsp. Evidence behind use of intensity modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol* 2008; 9: 367–375.
16. Rubin P, Cassarett GW. *Clinical radiation pathology*. Philadelphia: WB Saunders; 1968; 1: 293–333.
17. Rubin P, Cassarett GW. *Clinical radiation pathology*. Philadelphia: WB Saunders; 1968; 2: 423–470.
18. Emami B, Lyman J, Brown A i wsp. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109–122.
19. Dawson LA, Normolle D, Balter JM i wsp. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Biol Phys* 2002; 53: 810–821.
20. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA i wsp. Radiation-associated liver injury *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010; 76: (3 Suppl): S94–100.
21. Flentje M, Hensley F, Gademann G i wsp. Renal tolerance to nonhomogenous irradiation: Comparison of observed effects to predictions of normal tissue complication probability from different biophysical models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 25–30.
22. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC i wsp. Radiation-associated kidney injury. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3 Suppl): S108–115.
23. Marks LB, Yorke ED, Jackson A i wsp. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3 Suppl): S10–19.
24. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA i wsp. Radiation dose–volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3 Suppl): S101–107.