

NOVÉ METODY RADIOTERAPIE

¹Iveta KOLÁŘOVÁ, ¹Jaroslav VAŇÁSEK, ¹Karel ODRÁŽKA, ¹Martin DOLEŽEL, ²Luboš PETRUŽELKA

¹Oddělení klinické a radiační onkologie, Multiscan, s. r. o., Pardubice

²Onkologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Souhrn

Užití konformních technik radioterapie a IMRT (intensity modulated radiotherapy) dovoluje šetření okolních zdravých tkání a eskalaci dávky v cílovém objemu. Tyto techniky ve srovnání s konvenčními umožňují větší přesnost v plánování a aplikaci dávky záření. Pro plánování radioterapie je důležité užít takové diagnostické metody, které sníží riziko relapsu nebo komplikací. Základní metodou stále zůstává CT vyšetření, které dovoluje výpočet dávkové distribuce. Zcela nové dimenze přináší PET (pozitronová emisní tomografie), která doplňuje morfologické zobrazení (CT nebo NMR) o zobrazení funkční.

Klíčová slova: Konformní ozařování; IMRT; Klinické použití.

New Methods in Radiotherapy

Summary

Using conformal techniques and IMRT in radiotherapy allows sparing healthy tissues and escalation of the dose in target volume. In comparison with conventional techniques it requires more accuracy in the planning and application of the radiation dose. It is important to use all relevant diagnostic methods to decrease the risk of relapse or complications. CT examination still remains the basic method which allows to calculate the dose distribution. PET brings new dimensions which supplements the morphological image (CT or MRI) with a functional view.

Key words: Conformal techniques of radiotherapy; IMRT; Clinical applications.

Úvod

Radioterapie má za cíl, stejně jako ostatní obory medicíny, dosáhnout co nejlepších léčebných výsledků při co nejmenším počtu komplikací a nežádoucích účinků. Pro dosažení případného kurativního účinku ozáření je nezbytně nutné zasáhnout všechny nádorové buňky takovou dávkou ionizujícího záření, která s vysokou pravděpodobností vede k jejich smrti. Současně je však nutné dbát na to, aby okolní zdravé tkáně a orgány obdržely dávku co nejmenší, která přináší přijatelné riziko nejen akutních, ale především pozdních nežádoucích účinků.

Rozvoj moderních technik radioterapie započal v 50. a 60. letech minulého století zaváděním lineárních urychlovačů, betatronů a kobaltových ozařovačů, to znamená vysokoenergetických zdrojů paprsků X či gama, případně elektronů. Tyto zdroje ionizujícího záření umožnily, díky vyšší pronikavosti a efektu šetření kůže, dosažení podstatně lepšího rozložení dávky v těle nemocného, než tomu bylo při konvenční rentgenové terapii.

Výsledky radioterapie jsou závislé nejen na tech-

nických možnostech aplikace léčby zářením, ale i na schopnosti diagnostických metod správně určit rozsah nádorového postižení. V sedmdesátých a osmdesátých letech došlo k výraznému zpřesnění lokalizace tumorů v důsledku zavedení CT do diagnostiky a plánování léčby zářením. CT vyšetření se stalo základním a nezbytným podkladem pro výpočet rozložení dávky v těle díky tomu, že na rozdíl od ostatních moderních zobrazovacích metod umožňuje stanovit hustotu tkání a tím i absorpci ionizujícího záření v těle pacienta.

V současné době se stále více uplatňují speciální spirální CT přístroje, označované jako CT simulátory, konstruované a vybavené softwarem, který slouží pro zaměření a plánování radioterapie. Moderní spirální přístroje dovolují získat data tak rychle, že umožňují zobrazení dechových pohybů. To dovoluje vzít rozsah dechových exkurzí v úvahu při plánování radioterapie, respektive blokovat ozáření při překročení zvolených limitů pohybů hrudníku.

Rozvoj nukleární magnetické rezonance (NMR), ultrazvukových metod (UZ) a pozitronové emisní tomografie (PET) dále zvýšil kvalitu léčby zářením.

Lokalizace nádorového postižení pomocí těchto technik se stala nepostradatelnou součástí plánování radioterapie, respektive určení cílových objemů, do nichž je dávka záření aplikována. Fúze obrazu z těchto vyšetření se snímky provedenými na CT dovoluje s podstatně vyšší přesností stanovit cílový objem pro plánování radioterapie (5, 11).

Zavedení výpočetní techniky dovolilo výpočet rozložení dávky záření v trojrozměrném prostoru a její aplikaci takovým způsobem, kdy ozářená oblast je co nejvíce přizpůsobena tvaru cílového objemu (3D konformní radioterapie) (9).

Jednou z nejmodernějších metod zaměřených na zlepšení fyzikálních parametrů radioterapie se stala radioterapie s využitím modulace intenzity záření (intensity modulated radiotherapy) – IMRT. Moderní technika dovolila podle potřeby modulovat rozložení dávky v ozařovaném poli, respektive cílovém objemu, a docílit vysoké shody mezi tvarem cílového objemu a ozářeným objemem i v oblastech se složitým geometrickým uspořádáním a v blízkosti kritických orgánů.

Léčba pomocí IMRT vyžaduje kvalitní imobilizaci, protože jedna frakce ozáření může trvat kolem 20–30 minut při použití 5–10 polí. Obvykle se využívají termoplastické masky (barevná příl. s. II, obr. 5). Gilbeau a spol. prokázali, že u tří různých systémů termoplastických fixačních masek je směrodatná odchylka nepřesnosti nastavení 0,22 cm (7).

Vývoj moderní konformní radioterapie, završený zavedením IMRT, lze charakterizovat následující časovou řadou. V počátcích radioterapie se nerovný povrch těla kompenzoval použitím kompenzačních filtrů vkládaných do svazku ozařovače. Byl to první schůdný způsob dosažení cíleně nehomogenního rozložení dávky v ozařovaném poli.

V roce 1988 navrhl Brahme principiálně nový způsob plánování rozložení dávky v těle pacienta, tzv. inverzní plánování. To se stalo impulsem rozvoje radioterapie s modulovanou intenzitou svazku. V roce 1991 vytvořili Webb a Boyer způsob provedení IMRT pomocí superpozice více různě tvarovaných polí ve statickém modu (multiple static fields, MSF). Později bylo Converym navrženo tvarování polí v dynamickém modu, kdy tvar pole se při ozáření plynule mění. Pohybové ozařování, kdy urychlovač opisuje kolem pacienta část kružnice nebo celou kružnici, se objevilo v roce 1993. V roce 1995 byl vytvořen způsob ozařování, kdy pohyb je zajišťován robotickým ramenem, na němž je umístěn krátký lineární urychlovač (19).

Do klinické praxe se IMRT dostalo v polovině 90. let minulého století. Existuje řada technických řešení provádění IMRT a konstrukce ozařovačů, přičemž nelze jednoznačně určit nejlepší možnost. Nejčastější způsoby jsou uvedeny níže.

Technická řešení metod IMRT

Kompenzační filtry

Jde o nejstarší metodu IMRT, která je klinicky využívána již po řadu desetiletí. V současné době již radioterapie s pomocí kompenzačních filtrů díky rozvoji nových metod nepředstavuje nejvýhodnější možnost techniky IMRT.

Kompenzační filtr se vkládá do svazku záření, což způsobuje žádoucí modulaci dávky. Ozářením z více polí s využitím kompenzačních filtrů lze docílit vhodné rozložení dávky (4).

V minulosti byly kompenzační filtry zhotovovány nejčastěji skládáním bločků kovu o stejné tloušťce, příp. vystřiháním z tenkých plátů a naskládáním na nosič (6). Dnes se využívá buď odlitý filtr z kovu tavitelného při nízké teplotě do připravené formy, nebo vyfrézování z vhodného materiálu (16, 18).

Použití vícelistových kolimátorů (MLC)

Metody využívají MLC, skládající se z řady úzkých listů, které pomocí počítače dovoluují vytvářet nepravidelně tvarované pole i bez použití krycích bloků. Tyto techniky IMRT lze rozdělit na 2 základní metody – statické ozáření nebo pohybové ozáření:

1. Při statických technikách, kdy je rameno ozařovače bez pohybu (fixní poloha gantry), je nemocný ozářen z více úhlů. Větší počet poloh gantry zvyšuje flexibilitu dávkové modulace a tím zlepšuje dávkovou distribuci.

Lze ozařovat dvěma způsoby:

- Ozařování z více polí s pomocí vícelistového kolimátoru – *multiple static-field technique (MSF)*

Technika je založena na tom, že modulaci dávkové intenzity v ozařovaném poli lze dosáhnout pomocí superpozice více polí, jejichž tvarování je prováděno pomocí vícelistového kolimátoru (2, 3).

- Statické ozařování z více polí s použitím vícelistového kolimátoru pracujícího v dynamickém modu (*sliding windows*)

V každé pozici gantry pracuje vícelistový kolimátor v dynamickém modu (protilehlé listy

kolimátoru průběžně určitou rychlostí mění navzájem svoji polohu), takže se plynule mění tvar ozařovaného pole. K tomuto účelu byly vyvinuty algoritmy měnící požadovaný profil dávkové intenzity na sekvence pohybů vícelistového kolimátoru (12, 14).

2. Nejčastěji používané rotační, respektive pohybové, techniky jsou následující:

- *Sekvenční kyv (Peacock system) (13)*

Jde o první systém IMRT povolený FDA v USA a zavedený v roce 1994. Ozáření je aplikováno ve více axiálních řezech. Každý řez cílového objemu je ozařován při pohybu gantry úzkým polem, jehož tvar je vymezen MLC. Po každé rotaci je pacient horizontálně posunut a následuje ozáření dalšího tenkého řezu.

- *Tomoterapie*, tj. pohybové ozařování používající rotující gantry i pohybující se stůl. Tato technika je kombinací dvou technologií – počítačového tomografu (CT) a lineárního urychlovače. Na gantry je spolu s urychlovačem umístěno i CT, což dovoluje verifikaci zaměření v reálném čase. Při ozáření se pohybuje nemocný se stolem longitudinálně a současně rotuje gantry (10, 17).

Plánování rozložení dávky technikou IMRT

Inverzní plánování

Pro plánování rozložení dávky byla vytvořena metoda takzvaného inverzního plánování, která se liší od běžného konvenčního postupu. Při konvenčním plánování je základem výpočtu definovaná ozařovací technika (směry a zatížení svazků, velikosti a tvar polí, použití modifikátorů). Výsledný výpočet rozložení dávky v cílovém objemu a kritických orgánech je zhodnocen lékařem, v případě potřeby je ozařovací technika změněna.

Při inverzním plánování je postup založen na tom, že stanovení požadovaného rozložení dávky v určitém formálním vyjádření, s definicí limitů a závažnosti parametrů, je jedním ze vstupních údajů výpočtu. Software je konstruován tak, že postupně dochází k přibližování parametrů ozařovacího plánu požadovanému rozložení dávky (3).

Určení cílových objemů při použití IMRT vyžaduje podrobné znalosti charakteru šíření tumorů i anatomie postižené oblasti. Cílové objemy byly kla-

sifikovány ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) v reportech 50 a 62 (8, 20).

Oblast postižená tumorem (Gross Tumor Volume – GTV) tvoří spolu s objemy se suspektním nádorovým postižením klinický cílový objem (Clinical Target Volume – CTV). Zvětšením tohoto objemu s ohledem na nepřesnosti při nastavení ozařovače, pohyb pacienta a orgánů v průběhu ozáření je určen PTV (Planning Target Volume). U nemocných je často potřebné určit více CTV. Například při radikálním ozařování CTV1 může být definován jako oblast zahrnující primární tumor, postižené lymfatické uzliny a přilehlé vysoce rizikové oblasti a CTV2, příp. CTV3, představuje oblasti s vysokým rizikem subklinického postižení ozařované profylakticky. V tomto případě je do vzniklého PTV1 aplikována vysoká dávka záření, např. 70 Gy v 35 frakcích, a do oblastí PTV2 a PTV3 dávky 50–60 Gy.

V pooperační léčbě je CTV1 určen jako lůžko tumoru a lůžko odstraněných postižených lymfatických uzlin a CTV2 je oblast ozařovaná profylakticky. Oblasti PTV1 a PTV2 vznikají přidáním lemu s ohledem na nepřesnost nastavení přístroje a pacienta, pohyb pacienta a orgánů v průběhu iradiace. U takového pacienta jsou profylakticky ozařované oblasti PTV2 ozářeny nižší dávkou, v rozmezí 50–54 Gy, ve srovnání s oblastí PTV1 s aplikovanou dávkou 60 Gy.

Stanovení dávky

Po zakreslení cílových objemů se v nich specifikují požadované dávky a dávkové limity na zdravé tkáně a orgány. Dále se určuje pro tyto oblasti priorit, která stanoví relativní závažnost dodržení požadované dávky. Ve většině případů má nejvyšší prioritu oblast tumoru, avšak i kritické orgány mohou mít vyšší prioritu, pokud jejich poškození může mít závažný negativní efekt, jako např. slepotu nebo transverzální myelopatii.

Riziko postradiačního poškození je obvykle funkcí nejen velikosti dávky, ale i objemu, který je zatížen. Proto plánovací systémy obsahují další způsob určení dávkových limitů. Tím je metoda stanovení maximálního objemu daného orgánu, který může být zatížen zvolenou dávkou. Lze například určit, že při ozáření pánve je povoleno ozářit maximálně 20 % objemu močového měchýře dávkou 60 Gy. Pro cílové objemy lze stanovit minimální a případně i maximální dávku. Například u tumoru prostaty lze předepsat, že minimální dávkou 70 Gy

musí být ozářeno více než 95 % cílového objemu, případně že dávkou větší než 78 Gy může být ozářeno maximálně 5 % cílového objemu. Tento postup využívá hodnocení histogramů zobrazujících vztah mezi dávkou a objemem ve vybraném orgánu či struktuře. Dovolují proto porovnávat kvalitu plánů a hodnotit zisk z použití technik IMRT (15).

Klinické použití IMRT

V klinické praxi se tato technika uplatňuje především u tumorů hlavy a krku, prostaty a dalších orgánů, kde možnosti konvenční radioterapie neumožňují efektivně šetřit kritické orgány.

U tumorů hlavy a krku si při konvenčním ozařování přítomnost orgánů, jako jsou mícha, oči, mozkový kmen, optické nervy, vynucuje redukci dávky v části cílového objemu. Dále je nemožné efektivně redukovat dávku ve slinných žlázách, což následnou xerostomií významným způsobem zhoršuje kvalitu života nemocných.

V této situaci můžeme s výhodou použít IMRT, které dovoluje šetřit uvedené kritické orgány při dodržení kancerletální dávky v cílovém objemu. Dále je zde atraktivní možnost aplikovat dávku záření cíleně nehomogenně v závislosti na rozsahu nádorového postižení (barevná příl. s. II, obr. 3) (5).

U tumorů prostaty se díky IMRT docílí výhodnějšího rozložení dávky a především efektivního šetření rekta i močového měchýře. To dovoluje ve srovnání s konvenčními technikami radioterapie zvýšení dávky v oblasti prostaty a semenných váčků při stejné nebo i nižší toxicitě (barevná příl. s. II, obr. 4) (22).

V řadě dalších lokalizací (tumory mozku, prsu nebo nádory lokalizované v pánvi) při nepříznivých geometrických podmínkách je dávková distribuce za použití IMRT výhodnější než při konvenčních ozařovacích technikách.

Problémy spojené s použitím techniky IMRT

Techniky IMRT přinášejí výhody ve fyzikální kvalitě léčby zářením. Tyto metody však ještě nejsou ideální, a stále proto dochází k jejich zlepšování.

Rozložení dávky při IMRT je ve srovnání s konvenčními postupy výhodnější, zároveň však i neobvyklé a složitější. Pro dosažení lepší distribuce dáv-

ky v cílovém objemu je někdy nutno zvětšit počet polí, resp. objem ozářených zdravých tkání oproti konvenčním technikám. Rozložení dávky je v okolních zdravých tkáních často i méně homogenní. Proto tradiční metody specifikace a hodnocení dávky mohou být pro léčbu pomocí IMRT nedostatečné a zavádějící (21). Vzniká tak řada radiobiologických otázek. Biologické efekty ozáření velkých objemů zdravých tkání a orgánů relativně velmi malými dávkami nejsou dostatečně známy a současné modely závislosti účinku na dávce a frakcionaci je podceňují. Chybí především dlouhodobé klinické zkušenosti se vznikem pozdních komplikací.

Otázkou je i biologický efekt aplikace vysoké dávky v cílovém objemu. Výsledky léčby s nekonvenční velikostí denní i celkové dávky v cílovém objemu zatím nebyly u většiny diagnóz testovány na velkých souborech pacientů.

Vysoká přesnost ozáření přináší podstatně menší ozáření okolí postižených oblastí vysokými dávkami záření. Tento příznivý výsledek technik IMRT z hlediska rizika komplikací však může vést k zhoršení terapeutických výsledků. Pokud je při konvenční technice zdánlivě nepostižená oblast ozářena, může být zde přítomné subklinické postižení zlikvidováno. Naopak při přesnějším ozáření technikou IMRT dojde v takovém případě k relapsu nádorového onemocnění. Proto správnost určení cílového objemu pro danou techniku, tumor a jeho stadium je nutno ověřit dlouhodobým klinickým sledováním.

Závěr

Použití IMRT v léčbě zhoubných novotvarů dovoluje přesněji ozářit cílový objem a redukovat dávku záření v okolních orgánech. Nezbytnou podmínkou kvalitní léčby je přesná lokalizace těchto struktur pomocí všech dostupných diagnostických metod. Kombinace CT a MRI nebo PET pomocí fúze přináší výhody lepší identifikace hranic orgánů a lokalizace nádorového postižení. Způsob výpočtu rozložení dávky u technik IMRT technikou inverzního plánování se odlišuje od konvenčních technik a je náročnější, avšak přináší výhodu optimálního dávkového rozložení.

Existuje řada technických postupů jak ozáření pomocí IMRT realizovat, přičemž každý přináší určité výhody i nevýhody. Problematika klinického použití a radiobiologická problematika této léčby je předmětem probíhajících studií.

Literatura

1. BORTFELD, T. *Inverse treatment planning*. Course Compendium of the 1st IMRT Winter School. Heidelberg, 9–11, December 1999, p. 117–126.
2. BORTFELD, TR., et al. Realisation and verification of 3-D conformal radiotherapy with modulated fields. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1994, vol. 30, p. 899–908.
3. BORTFELD, TR., et al. X-ray field compensation with multileaf collimators. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1994, vol. 28, p. 723–730.
4. BRAHME, A. Treatment optimization using physical and radiobiological objective functions. In SMITH, AR. *Medical radiology, radiation therapy physics*. Berlin, Springer-Verlag, 1995, p. 209–246.
5. EL-BASSIOUNI, M., et al. [(18)FDG] PET-CT-Based Intensity-Modulated Radiotherapy Treatment Planning of Head and Neck Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Sep 1 2007, vol. 69, no. 1, p. 286–293.
6. FLETCHER, GH. *Textbook of radiotherapy*. Philadelphia, Lea nad Febiger, 1980.
7. GILBEAU, L., et al. Comparison of Setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. *Radiother Oncol.*, Feb 2001, vol. 58, no. 2, p. 155–162.
8. JONES, D. *ICRU – report 50 International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report No. 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy*. Bethesda, MD, ICRU, 1993.
9. KUSZYK, BS., et al. The current state of the art in three dimensional oncologic imaging: a new overview. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, vol. 33, p. 1029–1039.
10. MACKIE, TR., et al. Tomotherapy: a nex concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med. Physics*, 1993, vol. 20, p. 1709–1719.
11. PURDY, JA. Three-dimensional physics and treatment planning. In PEREZ, CA. – BRADY, LW. (eds.). *Principle and practice of radiation oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p. 343–370.
12. STEIN, J., et al. Dynamic X-ray compensation for conformal radiotherapy by means of multileaf collimation. *Radiother. Oncol.*, 1994, vol. 32, p. 163–173.
13. STERNICK, E. *The teory and practice of intensity modulated radiotherapy*. Madison, Advanced Medical Publishing, 1997.
14. SVENSON, R., et al. An analytical solution for the dynamic control of multileaf collimators. *Phys. Med. Biol.*, 1994, vol. 39, p. 37–61.
15. VAN HERK, M., et al. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, vol. 33, p. 1311–1320.
16. VAN SAANTVOORT, JPC., et al. Granulate of stainless steel as compensator material. *Radiother. Oncol.*, 1995, vol. 34, p. 78–80.
17. VAN VULPEN, M., et al. Comparing step-and-shoot IMRT with dynamic helical tomotherapy IMRT plans for head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, August 2005, vol. 62, no. 5, p. 1535–1539.
18. VAŇÁSEK, J. *Optimalizace radioterapie maligních lymfomů*. Praha, Galén, 1999.
19. VAŇÁSEK, J. Technická problematika radioterapie s modulovanou intenzitou rozložení dávky (IMRT). *Radiač. Onkol.*, 2002, roč. 2, č. 1, s. 9–15.
20. WAMBERSIE, A. – LANDBERG, T. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Suppl. to ICRU Report 50) *ICRU News*, December 1999.
21. WEBB, S. Advances in three-dimensional conformal radiation therapy physics with intensity modulation. *Lancet Oncol.*, 2000, vol. 1, p. 30–38.
22. ZELEFSKY, MJ. – FUKS, Z. – LEIBEL, SA. Intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Sem. Radiat. Oncol.*, 2002, vol. 12, p. 229–237.

Korespondence: MUDr. Iveta Kolářová

Komplexní onkologické centrum Pardubice
Radiologické centrum Multiscan, s. r. o.
Kyjevská 44
532 03 Pardubice
kolarova@multiscan.cz

Do redakce došlo 12. 5. 2008