

Plaučių vėžio spindulinio gydymo galimybės

Laimonas Jaruševičius, Elona Juozaitytė

LSMU Onkologijos institutas

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžio spindulinė terapija, IMRT, IGRT, SBRT.

Santrauka. Efektyvus ir sėkmingas lokalus plaučių vėžio spindulinis gydymas gali turėti įtakos sergančiųjų gyvenimo trukmei. Šiuolaikinių spindulinės terapijos technologijų dėka pavyksta optimizuoti jonizuojančiosios spinduliuotės dozę navikui, tausojant aplinkinius audinius. Tiksliau vizualizuojant naviką spindulinio gydymo metu, galima siekti mažesnės sveikų audinių apšvitos bei didesnio jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio navikui. Taikant didelių dozių spindulinę terapiją labai svarbu įvertinti ir kompensuoti pacientų pozicionavimo paklaidas, kvėpavimo judesių sąlygotą organų judėjimą. Spindulinėje terapijoje taikomos naujos technologijos atveria galimybes labai tiksliai naviko apšvitinimui. Šioje apžvalgoje norima trumpai supažindinti su šiuolaikinės spindulinės terapijos galimybėmis ir patirtimi gydant plaučių vėžį.

Spindulinė terapija jau daugiau nei šimtą metų yra svarbus onkologinių ligų gydymo metodas. Praėjus tik keleriems metams po Vilhelmo Rentgeno pranešimo apie naujo tipo spinduliuotės atradimą [1], pasirodė publikacijos apie jos panaudojimą piktybinių navikų, tarp jų ir plaučių vėžio, gydymui [2, 3].

Lietuvoje spindulinė terapija plaučių vėžiui gydyti pradėta taikyti XX amžiaus pradžioje. Išlikę 1960 metų Kauno miesto ligoninės rentgeno skyriaus dokumentai, aprašantys spindulinės terapijos taikymą gydant plaučių vėžį (1 pav.).

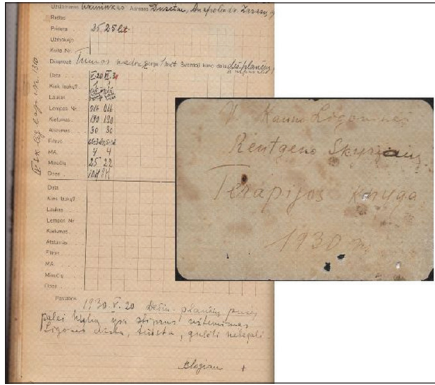
Tačiau to laikotarpio spindulinės terapijos įranga neleidė sėkmingai realizuoti reikalingas jonizuojančiosios spinduliuotės dozes ir gydymo efektyvumas buvo ribotas. Nepakankamai efektyvus ir saugus lokalus spindulinis gydymas gali turėti įtakos sergančiųjų plaučių vėžiu išgyvenamumui. Metaanalizės patvirtino, kad sėkminga lokali plaučių vėžio kontrolė prailgina šių pacientų gyvenimo trukmę [4]. Įprastinė spindulinė terapija (60–66 dozės) derinyje su chemoterapija gali užtikrinti lokalią kontrolę 60–70 proc. atvejų [4]. Taikant standartinę spindulinę terapiją tenka apšvitinti ir nemažą sveikų audinių tūrį, o tai gali sąlygoti spindulines komplikacijas ir riboja galimybę saugiai didinti jonizuojančiosios spinduliuotės dozę. Tiksliau vizualizuojant naviką spindulinio gydymo metu, galima siekti mažesnės sveikų audinių apšvitos bei didesnio jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio navikui. Taikant didelių dozių spindulinę terapiją labai svarbu įvertinti ir kompensuoti pacientų pozicionavimo paklaidas, kvėpavimo sąlygotą organų judėjimą [5]. Naujos spindulinėje terapijoje taikomos technologijos – moduluoto intensy-

vumo spindulinė terapija (IMRT – *intensity modulated radiotherapy*), vaizdu valdoma spindulinė terapija (IGRT – *image guided radiotherapy*), stereotaksinė kūno spindulinė terapija (SBRT – *stereotactic body radiotherapy*, SABR – *stereotactic ablative radiotherapy*) atveria galimybes labai tiksliai navikų apšvitinimui [6–8]. Šioje apžvalgoje norima trumpai supažindinti su šiomis šiuolaikinės spindulinės terapijos galimybėmis bei patirtimi gydant plaučių vėžį.

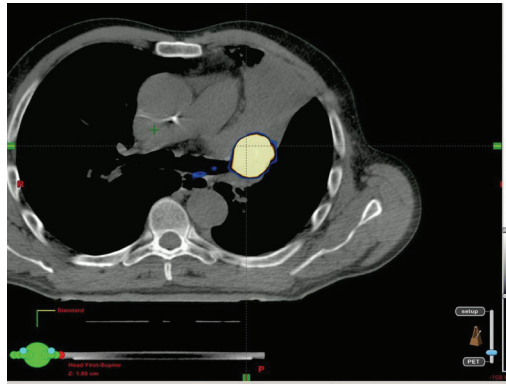
SPINDULINĖS TERAPIJOS PLANAVIMAS

Būtina sėkmingos plaučių vėžio spindulinės terapijos sąlyga – tikslus naviko ir pažeistų sritinių limfmazgių vizualizavimas spindulinės terapijos planavimo procese. Tai atliekama planavimo kompiuterinėse tomogramose pjūvis po pjūvio identifikuojant apšvitinimo tūrį – CTV (CTV – *clinical target volume*). Kadangi pozitronų emisijos tomografija (PET) pasižymi dideliu tikslumu identifikuojant pažeistus tarpuplaučio limfmazgius ar naviko apimtį atelektuoto plaučio fone, šis tyrimas tampa būtinu planuojant plaučių vėžio spindulinį gydymą (2 pav.).

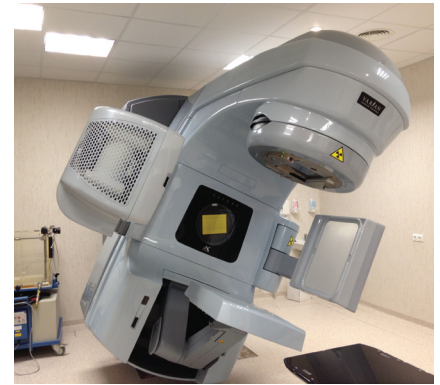
Klinikiniai tyrimai parodė, kad PET duomenų panaudojimas spindulinės terapijos planavimui padeda sumažinti apšvitinamus audinių tūrius, spindulinių komplikacijų dažnį bei realizuoti didesnes jonizuojančiosios spinduliuotės dozes [9, 10]. Perspektyvieji tyrimai taip pat parodė, kad selektyvus tarpuplaučio limfmazgių apšvitinimas pagal PET duomenis nedidina ligos atsinaujinimo limfmazgiuose dažnio [11, 12]. Tikimasi, kad PET gali padėti identifikuoti navike hipoksiškas, radiorezistentines zonas, kurios selektyviai būtų apšvitinamos eskaluotomis dozėmis [13].



1 pav. Išrašas apie plaučių vėžio spindulinės terapijos taikymą 1930 metais

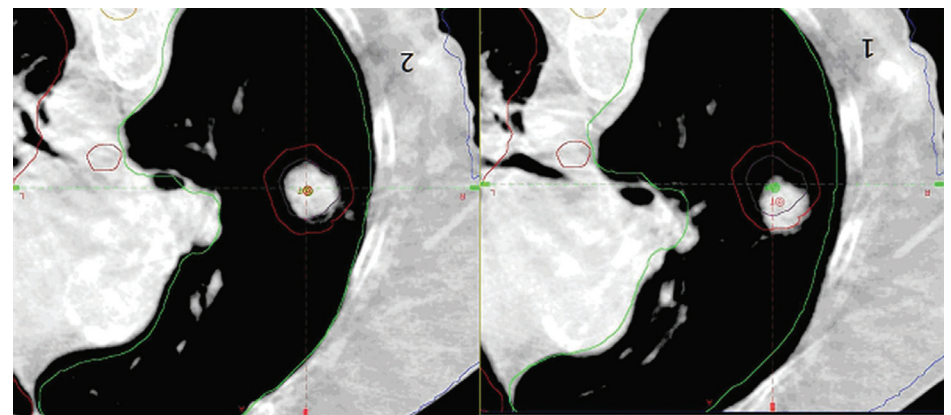


2 pav. PET-KT paremtas spindulinio gydymo planavimas: PET duomenimis patiklinamos naviko ribos atelektuotame plautyje



3 pav. Linijinis greitintuvas su kompiuterinės tomografijos priedu

Moduliuoto intensyvumo spindulinė terapija (IMRT) – tikriausiai vienas svarbiausių paskutinio dešimtmečio spindulinės terapijos pasikeitimų. IMRT metodika paremta galimybe moduluoti jonizuojančiosios spinduliuotės pluoštą, formuojant netaisyklingos formos apšvitinimo tūrius, tiksliai atkartojančius švitinamo taikinio formą, išvengiant kritinių organų apšvitos. IMRT panaudojimas plaučių vėžio spindulinėje terapijoje padeda pasiekti 20–35 proc. didesnes dozes [8].



4 pav. Naviko lokalizacija procedūros metu: 1 – pradinė; 2 – koreguota

KVĖPAVIMO SĄLYGOTŲ JUDESIŲ VALDYMAS

Dėl kvėpavimo visi krūtinės ląstos organai juda. Taip pat juda ir krūtinės ląstoje esantys navikai. Šių judesių amplitudė ir trajektorija priklauso nuo naviko lokalizacijos, jo fiksacijos prie gretimų organų. Plaučių navikų judesių amplitudė gali siekti iki 3 cm kraniokaudaline kryptimi [14]. Paprastai naviko padėties neapibrėžtumas kompensuojamas didinant švitinimo tūrį. Paskutiniu metu į klinikinę praktiką diegiamos aktyvaus kvėpavimo sukeltų judesių valdymo metodikos – užtvarinė radioterapija (angl. *respiratory gated radiotherapy*), kvėpavimo sulaikymo (*breath hold*) ar naviko sekimo (angl. *tumor tracking*) metodikos [14–17]. Taikant užtvarinę spindulinę terapiją, navikas yra švitinamas tik tam tikroje kvėpavimo ciklo fazėje. Kvėpavimo ciklas registruojamas panaudojant specialius jutiklius ar implantuojamus rentgenokontrastrinius žymeklius [18, 19].

VAIZDU VALDOMA SPINDULINĖ TERAPIJA

Taikant plaučių vėžio spindulinę terapiją stengiamasi sumažinti erdvinės paklaidas, susijusias su paciento pozicionavimo pokyčiais ar kvėpavimo sukeltais judesiais. Tačiau labai tiksliai suplanuotas spindulinis gydymas turi būti paremtas galimybe patikrinti švitinamo taikinio padėtį procedūros metu – t. y. taikyti vaizdu valdomą spindulinę terapiją. Šiuolaikiniai linijiniai greitintuvai gali turėti kompiuterinės tomografijos priedus (3 pav.).

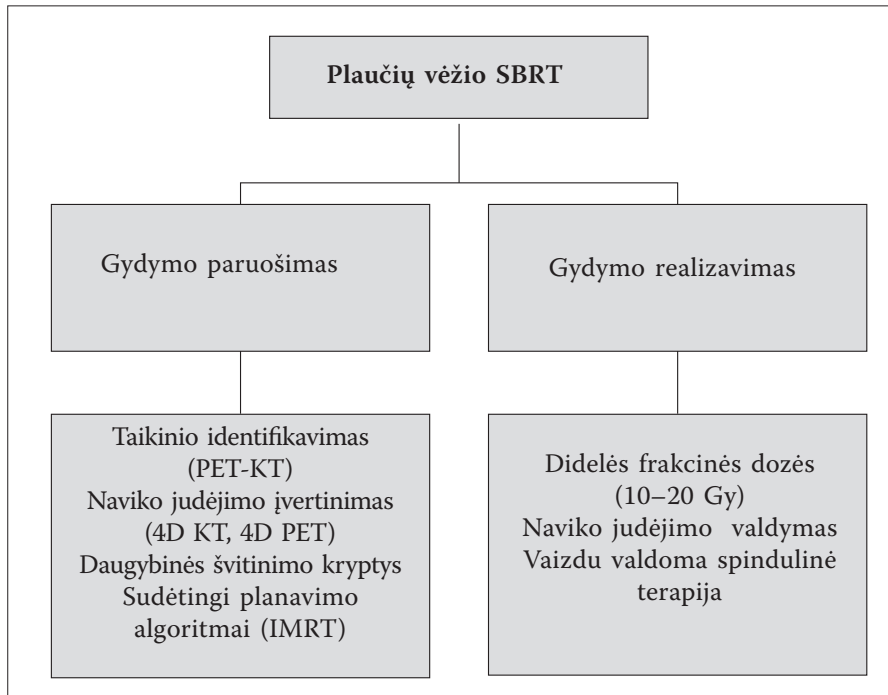
Tai įgalina betarpiškai procedūros metu vizualizuoti švitinamą taikinį, palyginti jo erdvinės koordinatas su planavimo metu nustatytomis ir koreguoti galimus nukrypimus [20] (4 pav.).

Kadangi vaizdu valdoma spindulinė terapija užtikrina labai tikslų švitinamo taikinio lokalizavimą, galima ženkliai mažinti švitinamą tūrį ir optimizuojant jonizuojančiosios spinduliuotės dozę gerinti gydymo rezultatus.

STEREOTAKSINĖ KŪNO SPINDULINĖ TERAPIJA

Stereotaksinė kūno spindulinė terapija (SBRT) – naujas spindulinio gydymo metodas, kuriame sinergiškai panaudojamos visos naujosios spindulinės terapijos galimybės. SBRT – tai kelios švitinimo procedūros, kurių metu didelėmis spinduliuotės dozėmis apšvitinami nedideli navikai (5 pav.).

SBRT tapo gera gydymo alternatyva neoperabiliems pacientams, esant ankstyvam periferiniam plaučių vėžiui. SBRT privalumai – trumpa gydymo trukmė (1–1,5 savaitės), galimybė gydyti pacientus, sergančius gretutinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis ar turinčius kvėpavimo funkcijos nepakankamumą [22]. Esant ankstyvam periferiniam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui po SBRT gydymo 3 metų lokali kontrolė siekia 92–97 proc. [23, 24]. Populiariai Olandijos tyrimai parodė, kad platus SBRT įdiegimas į klinikinę praktiką pagerino neoperabilių ankstyvu plaučių vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumą [25].



5 pav. Stereotaksinės kūno spindulinės terapijos ypatybės [pagal 21]



6 pav. Periferinio plaučių vėžio SBRT: 1 – prieš SBRT; 2 – po 5 mėn.; 3 – po 21 mėn.

Naujos technologijos – moduluoto intensyvumo spindulinė terapija, vaizdu valdoma spindulinė terapija, stereotaksinė kūno spindulinė terapija – tai naujos kartos spindulinė terapija, kuri atveria galimybes labai tiksliai navikų apšvitinimui.

Nuo 2011 metų šios naujos plaučių vėžio spindulinio gydymo technologijos sėkmingai pradėtos taikyti ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Onkologijos ir hematologijos klinikoje.

Sėkmingo periferinio plaučių vėžio gydymo pavyzdys pateikiamas 6 pav. 81 metų pacientas, kuriam nustatyta plaučių adenokarcinoma. Po klinikinio ištyrimo patvirtinta T2N0M0 stadija. Pacientui taikyta SBRT spindulinė terapija – 50 Gy/5 frakcijos. Kontrolinė kompiuterinė tomografija 21 mėn. po spindulinės terapijos rodo visišką atsaką į gydymą (6 pav.).

Spindulinė terapija išlieka svarbiu komponentu gydant plaučių vėžį. Anksčiau ar lokaliai išplitusio plaučių vėžio

atveju modernūs jonizuojančiosios spinduliuotės dozės paskyrimo ir realizavimo būdai padeda užtikrinti lokalią naviko kontrolę bei mažą komplikacijų dažnį.

OPTION FOR TREATING LUNG CANCER RADIOTHERAPY

LAIMONAS JARUŠEVIČIUS,
PROF. HABIL. DR. ELONA JUOZAITYTĖ
LUHS ONCOLOGY INSTITUTE

Key words: lung cancer radiotherapy, IMRT, IGRT, SBRT, SABR.

Summary: For lung cancer patients the problem of inadequate locoregional control is correlated with a poor survival. Modern radiotherapy allows optimisation of tumor dose, while sparing surrounding normal tissue. Higher conformality of the planned dose distributions and higher levels of accuracy in radiotherapy delivery reduces the amount of normal tissues irradiated, such that the tumor and pathologic lymph nodes can be safely irradiated to higher doses. New sophisticated radiotherapy now enables possibility of highly conformal and accurate treatment. In this review we describe recent developments in imaging, treatment planning and treatment delivery that have the potential to increase the efficacy of lung cancer radiation therapy.

LITERATŪRA

1. W.C. Röntgen, Über eine neue Art von Strahlen. Vorläufige Mitteilung. In: Sitzungsberichte der physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburg, Sitzung 30, 132–141 (1895).
2. Freund L. Ein mit roentgen-strahlen behandelter fall von naevus pigmentosus piliferus. Wiener Med Woch.
3. L. Freund, Elements of General Radiotherapy for Practitioners (Rehman, New York, 1904)1897;47:428-434.].
4. Auperin A, Le PC, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010 May 1;28(13):2181-90.
5. Bhide SA, Nutting CM. Recent advances in radiotherapy. BMC Med 2010;8:25.
6. Chapet O, Fraass BA, Ten Haken RK. Multiple fields may offer better esophagus sparing without increased probability of lung toxicity in optimized IMRT of lung tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 May 1;65(1):255-65.
7. Grills IS, Yan D, Martinez AA, Vicini FA, Wong JW, Kestin LL. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Nov 1;57(3):875-90.
8. Schwarz M, Alber M, Lebesque JV, Mijnheer BJ, Damen EM. Dose heterogeneity in the target volume and intensity-modulated radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Jun 1;62(2):561-70.
9. Nestle U, Kremp S, Grosu AL. Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. Radiother Oncol 2006 Nov;81(2):209-25.
10. van Der WA, Nijsten S, Hochstenbag M, et al. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non-small-cell lung cancer: a modeling study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Mar 1;61(3):649-55.
11. Belderbos JS, Heemsbergen WD, De JK, Baas P, Lebesque JV. Final results of a Phase I/II dose escalation trial in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 Sep 1;66(1):126-34.
12. De RD, Wanders S, van HE, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Jul 15;62(4):988-94.
13. Aerts HJ, van Baardwijk AA, Petit SF, et al. Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy (18)Fluorodeoxyglucose-PET-CT scan. Radiother Oncol 2009 Jun;91(3):386-92.
14. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Jul 15;53(4):822-34.
15. Adler JR, Jr., Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg 1997;69(1-4 Pt 2):124-8.
16. Keall PJ, Joshi S, Vedam SS, Siebers JV, Kini VR, Mohan R. Four-dimensional radiotherapy planning for DMLC-based respiratory motion tracking. Med Phys 2005 Apr;32(4):942-51.
17. Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. Phys Med Biol 1996 Jan;41(1):83-91.
18. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, Slotman BJ, Senan S. Is adaptive treatment planning required for stereotactic radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 Apr 1;67(5):1370-4.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 25) redakcijoje.