

Plaučių vėžio spindulinio gydymo galimybės ir perspektyva

Laimonas Jaruševičius, Elona Juozaitytė

LSMU MA Onkologijos institutas

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžio spindulinis gydymas, IMRT, IGRT, SBRT.

Santrauka. Efektyvus ir sėkmingas lokalus plaučių vėžio spindulinis gydymas gali turėti įtakos ligonių gyvenimo trukmei. Taikant šiuolaikines spindulinio gydymo technologijas pavyksta optimizuoti jonizuojančiosios spinduliuotės dozę navikui tausojant aplinkinius audinius. Standartinis spindulinis gydymas turi trūkumų: apšvitinamas didesnis sveikų audinių tūris, o tai gali sukelti spindulines komplikacijas, galimybė saugiai didinti jonizuojančiosios spinduliuotės dozę yra ribota, taigi sunkiau vykdyti lokalią naviko kontrolę. Tiksliau vizualizuojant naviką spindulinio gydymo metu, galima siekti mažesnės sveikų audinių apšvitos bei didesnio jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio navikui. Taikant didelių dozių spindulinį gydymą labai svarbu įvertinti ir kompensuoti pacientų pozicionavimo paklaidas, kvėpavimo judesių sąlygotą organų judėjimą. Naujos spindulinio gydymo technologijos atveria galimybes labai tiksliai apšvitinti naviką. Šioje apžvalgoje norima trumpai supažindinti su šiuolaikinio spindulinio gydymo galimybėmis ir patirtimi gydant plaučių vėžį.

Nepakankamai efektyvus ir saugus lokalus spindulinis gydymas gali turėti įtakos plaučių vėžiu sergančių ligonių išgyvenamumui. A. Auperin ir bendr. atlikta metaanalizė patvirtino, kad sėkminga lokali plaučių vėžio kontrolė prailgina šių pacientų gyvenimo trukmę [1]. Įprastinis spindulinis gydymas (60–66 Gy dozė), derinamas su chemoterapija, gali užtikrinti lokalią kontrolę 60–70 proc. atvejų [1]. Taikant standartinį spindulinį gydymą tenka apšvitinti ir nemažą tūrį sveikų audinių, kas 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 spindulinį gydymą labai svarbu įvertinti ir kompensuoti pacientų pozicionavimo paklaidas, kvėpavimo sąlygotą organų judėjimą [2]. Naujos spindulinio gydymo technologijos – moduluoto intensyvumo spindulinis gydymas (angl. *intensity modulated radiotherapy*, IMRT), vaizdu valdomas spindulinis gydymas (angl. *image guided radiotherapy*, IGRT), stereotaksinis kūno spindulinis gydymas (angl. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT) – atveria galimybes navikus apšvitinti labai tiksliai [3–5].

SPINDULINIO GYDYMO PLANAVIMAS

Būtina sėkmingo plaučių vėžio spindulinio gydymo sąlyga – tikslus naviko ir pažeistų sritinių limfmazgių vizualizavimas jį planuojant. Tai atliekama planavimo kompiuterinėse tomogramose pjūvis po pjūvio identifikuojant apšvitinimo tūrį (angl. *clinical target volume*, CTV). Kadangi pozitronų emisijos tomografija (PET) itin tiksliai identifi-

kuoja pažeistus tarpuplaučio limfmazgius ar naviko apimtį atelektuoto plaučio fone, šis tyrimas būtinas planuojant plaučių vėžio spindulinį gydymą (1 pav.).

Klinikiniai tyrimai rodo, kad PET duomenų panaudojimas planuojant spindulinį gydymą leidžia sumažinti apšvitinamų audinių tūrį, spindulinių komplikacijų dažnumą bei realizuoti didesnes jonizuojančiosios spinduliuotės dozes [6, 7]. Perspektyviųjų tyrimų duomenimis, selektyvus tarpuplaučio limfmazgių apšvitinimas pagal PET duomenis nepadidina ligos atsinaujinimo limfmazgiuose dažnumo [8, 9]. Tikimasi, kad PET gali padėti identifikuoti navike hipoksiškas, radiorezistentiškas zonas, kurios selektyviai būtų apšvitinamos eskaluotomis dozėmis [10].

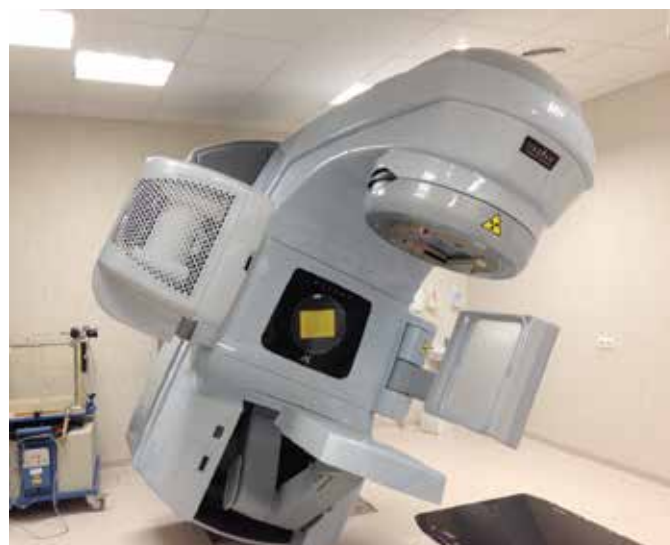
Moduluoto intensyvumo spindulinis gydymas (IMRT) – tikriausiai vienas svarbiausių pastarojo dešimtmečio spindulinio gydymo naujovių. IMRT metodika paremta galimybe moduluoti jonizuojančiosios spinduliuotės pluoštą formuojant netaisyklingos formos apšvitinimo tūrius, tiksliai atkartojančius švitinamo taikinio formą išvengiant kritinių organų apšvitos. IMRT panaudojimas plaučių vėžio spinduliniam gydymui leidžia skirti 20–35 proc. didesnes dozes [5].

KVĖPAVIMO SĄLYGOTŲ JUDESIŲ VALDYMAS

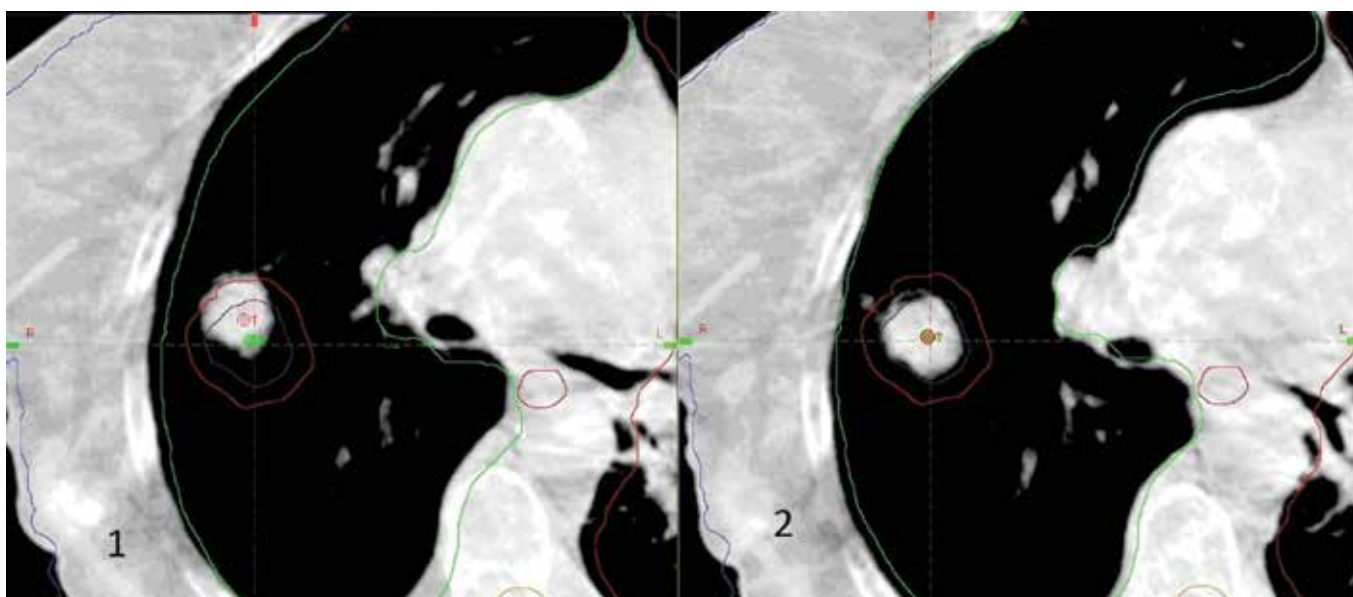
Dėl kvėpavimo juda visi krūtinės ląstos organai, taip pat ir krūtinės ląstoje esantys navikai. Šių judesių amplitudė ir trajektorija priklauso nuo naviko lokalizacijos, prisitvirtinimo prie gretimų organų. Plaučių navikų judesių amplitudė gali siekti iki 3 cm kraniokaudaline kryptimi [11]. Paprastai naviko padėties neapibrėžtumas kompensuojamas didinant švitinimo tūrį. Pastaruoju metu į klinikinę



1 pav. PET-KT grindžiamas spindulinio gydymo planavimas: pagal PET duomenis patikslinamos naviko ribos atelektuotame plautyje



2 pav. Linijinis greitintuvas su kompiuterinės tomografijos priedėliu



3 pav. Naviko lokalizacija procedūros metu: 1) pradinė; 2) koreguota

praktiką diegiamos aktyvaus kvėpavimo sukeltų judesių valdymo metodikos – užtvartinis spindulinis gydymas (angl. *respiratory gated radiotherapy*), kvėpavimo sulaukymo (angl. *breath hold*) ar naviko stebėjimo (angl. *tumor tracking*) metodikos [11–14]. Taikant užtvartinį spindulinį gydymą, navikas yra švitinamas tik tam tikroje kvėpavimo ciklo fazėje. Kvėpavimo ciklas registruojamas panaudojant specialius jutiklius ar implantuojamus rentgenokontrastinius žymeklius [15, 16].

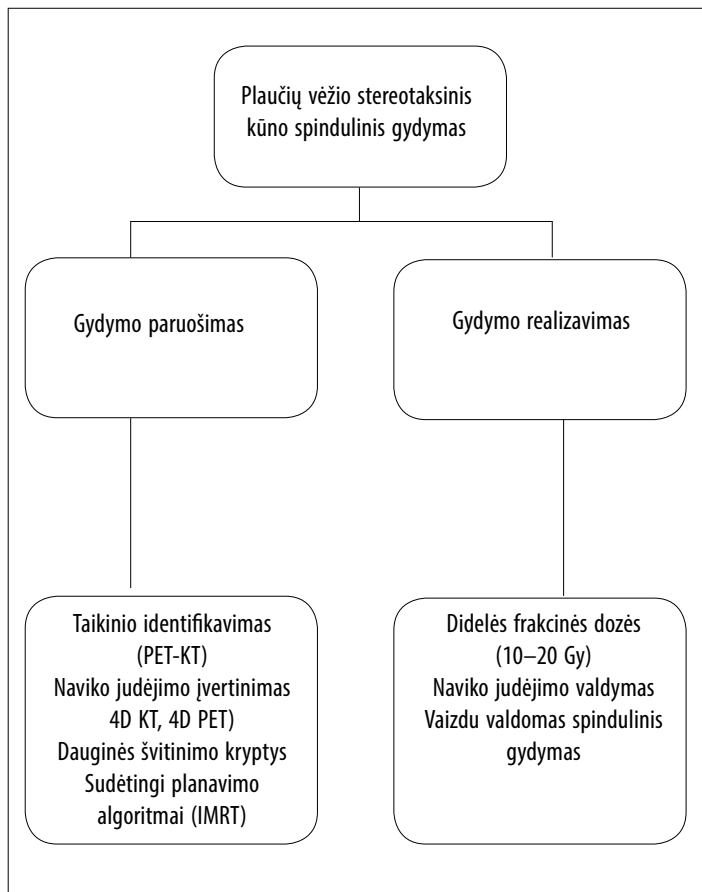
VAIZDU VALDOMAS SPINDULINIS GYDYMAS

Taikant plaučių vėžio spindulinį gydymą stengiamasi sumažinti erdvinės paklaidas, susijusias su paciento pozicio-

navimo pokyčiais ar kvėpavimo sukeltais judesiais. Tačiau įgyvendinant labai tiksliai suplanuotą spindulinį gydymą turi būti sąlygos patikrinti švitinamo taikinio padėtį procedūros metu, tai yra taikyti vaizdu valdomą spindulinį gydymą. Šiuolaikiniai linijiniai greitintuvai gali turėti kompiuterinės tomografijos priedėlius (2 pav.).

Tai leidžia tiesiogiai procedūros metu vizualizuoti švitinamą taikinį, palyginti jo erdvines koordinates su planavimo metu nustatytais ir koreguoti galimus nukrypimus [17] (3 pav.).

Kadangi vaizdu valdomas spindulinis gydymas garantuoja labai tikslų švitinamo taikinio lokalizavimą, galima ženkliai mažinti švitinamą turį ir optimizuojant jonizuojančiosios spinduliuotės dozę gerinti gydymo rezultatus.



4 pav. Stereotaksinio kūno spindulinio gydymo ypatybės [pagal 18]

STEREOTAKSINIS KŪNO SPINDULINIS GYDYMAS

Stereotaksinis kūno spindulinis gydymas (SBRT) – naujas spindulinio gydymo metodas, kuriame sinergiškai panaudojamos visos naujosios spindulinio gydymo galimybės. SBRT – tai kelios švitinimo procedūros, kurių metu didelėmis spinduliuotės dozėmis apšvitinami nedideli navikai (4 pav.).

SBRT tapo gera gydymo alternatyva netinkamiems operuoti pacientams, sergantiems ankstyvų stadijų periferiniu plaučių vėžiu. SBRT pranašumai: trumpa gydymo trukmė (1–1,5 savaitės), galimybė gydyti pacientus, sergančius gretutine kardiovaskuline patologija ar esant kvėpavimo funkcijos nepakankamumui [19]. Po ankstyvo periferinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio SBRT 3 metų lokali kontrolė siekia 92–97 proc. [20, 21]. Populiaciniai Olandijos tyrimai rodo, kad platus SBRT įdiegimas į klinikinę praktiką pagerino netinkamų operuoti ankstyvu plaučių vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumą [22].

Naujos technologijos – moduluoto intensyvumo spindulinis gydymas, vaizdu valdomas spindulinis gydymas, stereotaksinis kūno spindulinis gydymas – tai naujos kartos spindulinis gydymas, atveriantis galimybes navikus apšvitinti labai tiksliai. Nuo 2011 metų šios naujos plaučių vėžio spindulinio gydymo technologijos sėkmingai taikomos ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Onkologijos ir hematologijos klinikoje.

Lung cancer radiotherapy possibilities and perspectives

LAIMONAS JARUŠEVIČIUS, ELONA JUOZAITYTĖ

ONCOLOGY INSTITUTE OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: lung cancer radiotherapy, IMRT, IGRT, SBRT.

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. But with standart conformal radiotherapy generally large volumes are treated, what determines risk of treatment related complications and limits possibilities for dose escalation. 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. 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.
2. Bhide SA, Nutting CM. Recent advances in radiotherapy. *BMC Med* 2010;8:25.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol* 1996 Jan;41(1):83-91.
15. 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 22) redakcijoje.