



Praca poglądowa/Review paper

Od 2D do DIBH, przegląd technik radioterapeutycznych stosowanych w napromienianiu nowotworów piersi

From 2D to DIBH, review of radiotherapeutic techniques related to irradiation of breast cancer

Magdalena Charmacińska¹, Sara Styś¹,
Olga Bąk¹, Weronika Kijeska¹, Agnieszka Skrobała^{1,2}

¹Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

²Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań

Streszczenie

Nowotwór piersi jest to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który rozwija się miejscowo w piersi oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (płuca, wątroby, kości i mózgu). Ponad 23% zachorowań na nowotwory kobiet w Polsce, jak i na świecie stanowią nowotwory piersi. Na przestrzeni ostatnich lat techniki napromieniania nowotworów piersi ulegają ciągłemu rozwojowi. Celem pracy było poglądowe przedstawienie technik radioterapeutycznych stosowanych w napromienianiu nowotworów piersi, od dwuwymiarowej 2D techniki statycznej poprzez techniki dynamiczne (IMRT technika z modulacją intensywności dawki (ang. intensity modulated radiation therapy), VMAT technika obrotowa z modulacją intensywności dawki (ang. volumetric modulated arc therapy), aż do techniki DIBH techniki napromieniania na głębokim wstrzymanym wdechu (ang. deep inspiration breath hold). W pracy skupiono się na przedstawieniu realizacji omawianych technik i opisie jak dana technika wpływa na rozkład dawki w planowanej objętości do napromieniania PTV (ang. Planning Target Volume) oraz na dawki w narządach krytycznych w radioterapii nowotworów piersi.

Abstract

Breast cancer is a malignant tumor that originates in the mammary gland's cells that grow locally in the breast metastasizes to the lymph nodes and internal organs (lungs, liver, bones and brain). Over 23% of cancer cases in women in Poland and the world are breast cancer. Techniques for irradiating breast cancer

Adres do korespondencji

Agnieszka Skrobała

Zakład Fizyki Medycznej,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 618850553

e-mail: agnieszka.skrobala@wco.pl

have developed continuously in recent years. The study aimed to present the radiotherapeutic techniques used in irradiation of breast cancer - from two-dimensional 2D static to dynamic techniques (IMRT intensity modulated radiation therapy, VMAT volumetric modulated arc therapy) up to DIBH deep inspiration breath hold. The paper focuses on implementing the given techniques and describing the influence of a given technique on the dose distribution in the Planning Target Volume (PTV) and doses in critical organs in breast cancer radiotherapy.

Słowa kluczowe: radioterapia, nowotwór piersi, narządy krytyczne, planowanie leczenia

Keywords: radiotherapy, breast cancer, organs at risk, treatment planning

Wstęp

Rak piersi jest to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który rozwija się miejscowo w piersi oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (płuca, wątroby, kości i mózgu). Ponad 23% zachorowań na nowotwory kobiet w Polsce, jak i na świecie stanowią nowotwory piersi [1,2]. Od lat są one jedną z głównych przyczyn zgonów wśród pacjentek onkologicznych [2]. Szacuje się, że rocznie raka piersi rozpoznaje się u 1,5 miliona kobiet na całym świecie, a około 400 tysięcy umiera z tego powodu. Przyczyny powstawania raka piersi są nadal nieznanne, ale istnieje wiele zidentyfikowanych czynników, które zwiększają ryzyko jego wystąpienia. Są to między innymi płeć (99% zachorowań występuje u kobiet), wiek (ryzyko wzrasta u osób powyżej 50-tego roku życia), obciążenie genetyczne, czynniki hormonalne, styl życia [3].

Istotnym elementem leczenia nowotworów piersi jest radioterapia, jest to metoda wykorzystująca promieniowanie jonizujące w terapii. Znajduje ona zastosowanie we wszystkich stopniach zaawansowania nowotworu, zarówno we wczesnych przypadkach, jak i w leczeniu przerzutów odległych. We wczesnym stadium jest zwykle stosowana na obszar piersi po zabiegu oszczędzającym BCS (ang. Breast Conserving Surgery) [4]. Po amputacji piersi radioterapia pooperacyjna zmniejsza ilość nawrotów miejscowych oraz zwiększa prawdopodobieństwo wieloletniego przeżycia. Istnieją dwie metody leczenia: teleradioterapia, czyli radioterapia zewnętrznymi wiązkami promieniowania oraz radioterapia śródtkankowa - brachyterapia.

Najczęściej stosowaną formą radioterapii u kobiet z rakiem piersi jest teleradioterapia. Wiązka promieniowania wytwarzana w akceleratorze liniowym napromienia kliniczną objętość napromienianą CTV (ang. Clinical Target Volume), która zawiera pierś wraz ze ścianą klatki piersiowej lub ścianę klatki piersiowej w przypadku napromieniania pacjentek po zabiegu mastektomii oraz w uzasadnionych przypadkach obszar pachowych węzłów chłonnych [1,3]. W pobliżu objętości napromienianej znajdują się istotne pod względem wartości zdeponowanej dawki narządy, tj. płuca i serce. Narządy te nazywamy narządami krytycznymi OARs (ang. Organs at Risk). Narządy krytyczne posiadają ściśle zdefiniowane dawki tolerancji, których przekroczenie grozi powikłaniami popromiennymi. Dawki tolerancji dla poszczególnych narządów zebrano w wielu raportach, jednym z podstawowych jest raport autorstwa Benzen S. i współautorów z roku 2010 - raport QUANTEC [5]. Ze względu na ograniczenia dawki podstawą dla prawidłowej realizacji radioterapii nowotworów piersi jest oszczędzenie tkanki płucnej oraz serca.

Podstawowym celem planowania leczenia nowotworów piersi jest wyznaczenie optymalnej geometrii wiązek promieniowania oszczędzających obszar płuca i serca. W praktyce oznacza dostarczenie dawki zadanej do obszaru tkanek objętych procesem nowotworowym, przy jak najniższej dawce w tkankach otaczających. Jednocześnie, spełnione powinno być kryterium jak największej możliwej jednorodności rozkładu dawki w obszarze tarczowym, tj. planowanej objętości do napromieniania PTV (ang. Planning Target Volume). Aby spełnić powyższe kryterium w przypadku nowotworów piersi objętość CTV powinna być objęta dawką pomiędzy 95-107% dawki zadanej, a dawka maksymalna powinna być utrzymywana poniżej 110%. A energia fotonów dobierana jest tak, aby spełniała następujący warunek 95% dawki zadanej 5 mm pod powierzchnią skóry. Celem pracy był przegląd historycznych oraz aktualnych metod leczenia radioterapią nowotworów piersi.

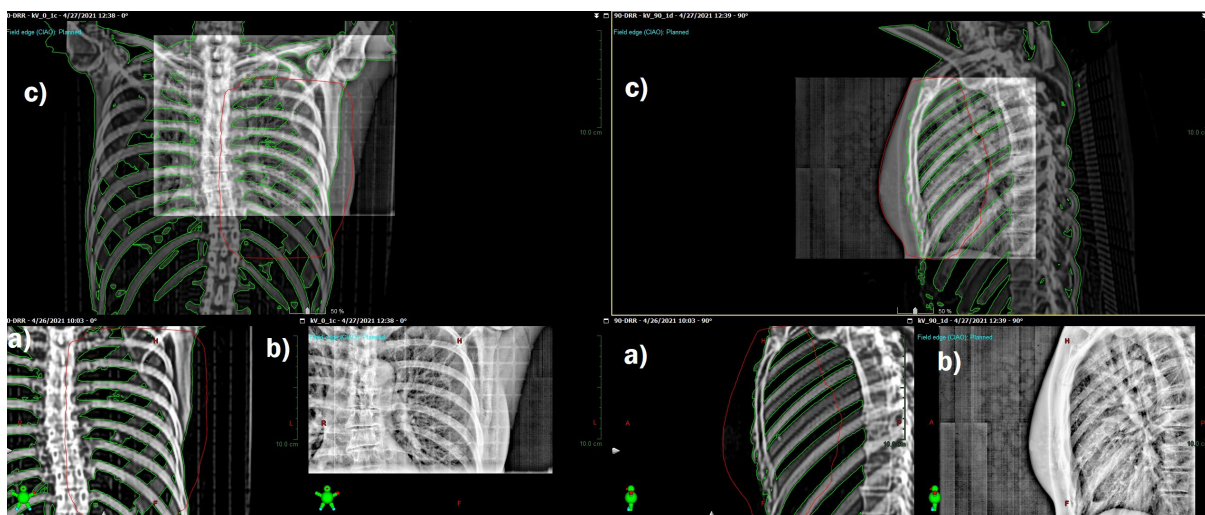
Obrazowanie

Pierwszym krokiem w procesie radioterapii jest dobranie odpowiedniego unieruchomienia chorego. W tym celu używa się różnego rodzaju akcesoriów, np. unieruchomienia, na których pacjentki leżą na wznak z rękoma uniesionymi nad głowę. Unieruchomienie umożliwia precyzyjne odtworzenie pozycji podczas całego kursu napromieniania. Kolejnym krokiem jest obrazowanie pacjenta. Najczęściej dla celów radioterapii nowotworów piersi wystarczającym jest wykonanie samej tomografii komputerowej.

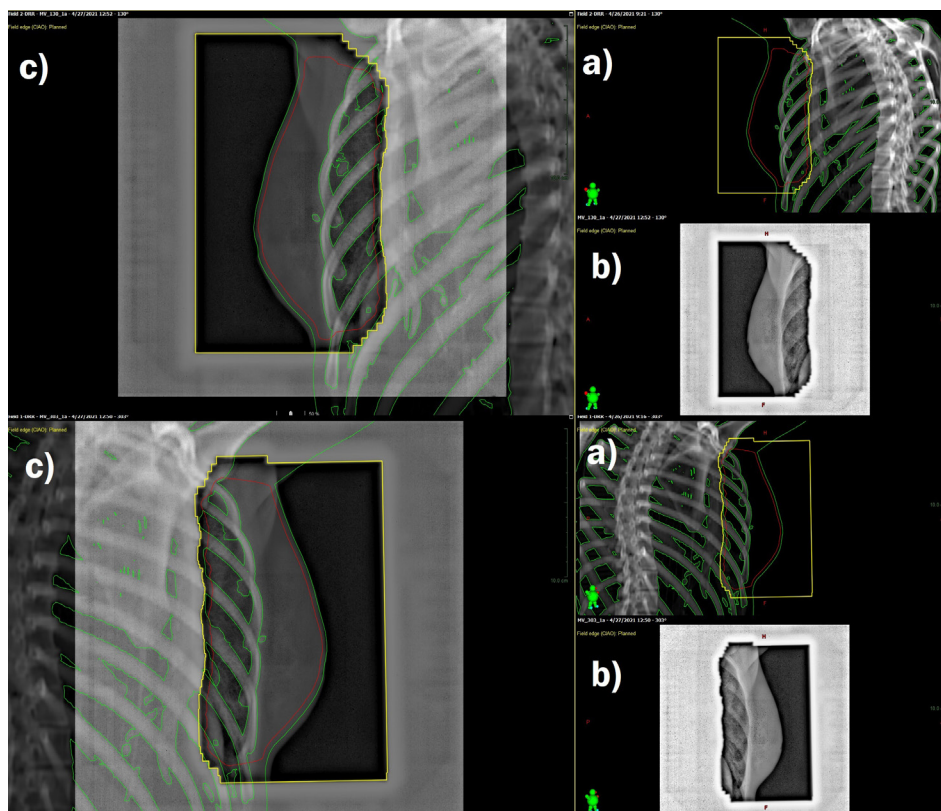
Oprócz obrazowania wykonywanego celem opracowania planu leczenia, od ponad dwóch dekad możliwe jest również zweryfikowanie ułożenia pacjenta na aparacie terapeutycznym bezpośrednio przed, a także w trakcie napromieniania. Początkowo wykorzystywano dwuwymiarowe obrazowanie megawoltowe 2DMV, które okazało się być nie wystarczające ze względu na niską jakość obrazowania, zwłaszcza wizualizacji struktur kostnych klatki piersiowej [6]. Poza tym w przypadku nowotworów piersi dostępnych jest wiele innych metod obrazowania, począwszy od dwuwymiarowego obrazowania kilowoltowego 2DkV (ang. two dimension kilovoltage), z tym, że na tych obrazach brak jest możliwości zwizualizowania tkanek miękkich, np. tkanki piersiowej, skończywszy na trójwymiarowym obrazowaniu tomograficznym za pomocą wiązki stożkowej CBCT (ang. cone beam computed tomography) wykonywanym w trakcie procesu napromieniania [6,7]. Ten rodzaj obrazowania wiąże się z dodatkową dawką promieniowania z obrazowania istotną w przypadku napromieniania piersi [7]. Przy czym zarówno obrazowanie 2DkV, w połączeniu z obrazowaniem 2DMV, jak i CBCT umożliwiają realizację radioterapii sterowanej obrazem IGRT (ang. Image Guided Radiation Therapy).

Techniki IGRT umożliwiają weryfikację ułożenia pacjentki i jej ewentualną korektę przed lub w trakcie realizacji frakcji radioterapii, a także możliwość oceny czy kształt piersi nie zmienił się podczas trwającej terapii. Gdy kształt piersi uległ zmianie w trakcie kursu radioterapii, wówczas pacjentka ma wykonaną ponowną tomografię komputerową oraz wykonywany jest nowy plan leczenia. Radioterapia sterowana obrazem umożliwia osiągnięcie większej precyzji w dostarczaniu zadanej dawki promieniowania do objętości napromienianej, a także zmniejszenie marginesów dodawanych wokół objętości CTV ze względu na niedokładność ułożenia pacjenta finalnie redukując dawki w tkankach zdrowych [6].

Obecnie podstawowym i najczęściej stosowanym jest obrazowanie 2DkV w połączeniu z obrazami 2DMV. Obrazy 2DkV wykonywane są w dwóch ortogonalnych płaszczyznach. Na rycinie przedstawiono przykładowe obrazowanie 2DkV pacjentki z nowotworem piersi. Wykonuje się również dwuwymiarowe zdjęcia megawoltowe za pomocą wiązki megawoltowej 2DMV. W przypadku napromieniania piersi najczęściej wykonuje się obrazy 2DMV dla dwóch kątów głowy odpowiadających wiązkom tangencjalnym, które umożliwiają ocenę ułożenia piersi (rycina 2). Oba rodzaje obrazowania umożliwiają jednak wyłącznie dwuwymiarową analizę ułożenia pacjenta na stole terapeutycznym (2D-2D), która jest wystarczająca celem realizacji techniki IGRT podczas radioterapii nowotworów piersi [7].



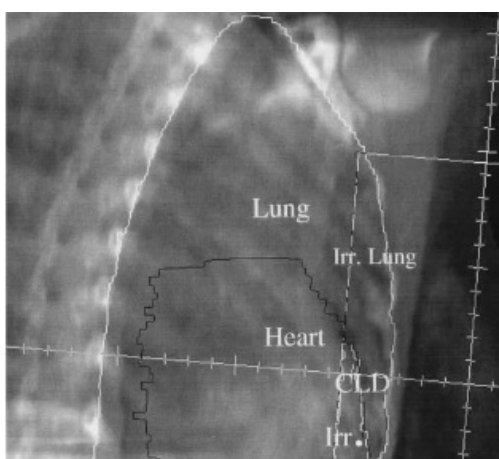
Rycina 1. Przykładowe obrazy 2DkV wykonane w dwóch płaszczyznach ortogonalnych dla pacjentki z nowotworem piersi, a) obraz referencyjny sztuczne zdjęcie rentgenowskie DRR, (ang. Digital Reconstructed Radiograph) wygenerowany w systemie planowania leczenia SPL, b) obraz 2DkV, c) efekt nałożenia obrazów DRR i 2DkV. Źródło: materiały własne.



Rycina 2. Przykładowe obrazy 2DMV wykonane dla dwóch kątów głowicy obrazujących wiązki tangencjalne, a) obraz DRR z SPL dla wiązek tangencjalnych, b) obraz 2DMV, c) efekt nałożenia obrazów DRR i 2DMV. Źródło: materiały własne.

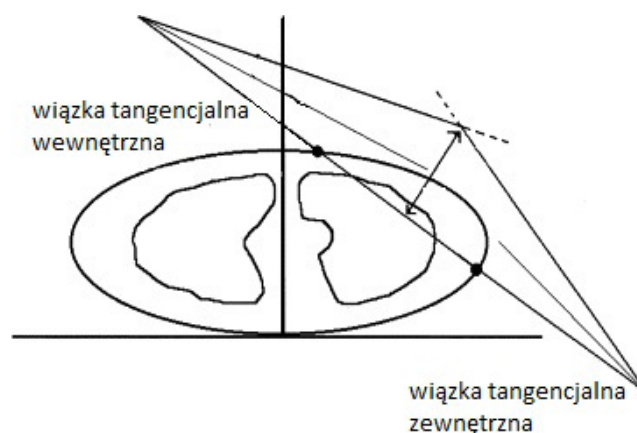
Dwuwymiarowa technika radioterapii 2D (ang. two-dimension radiation therapy)

W początkowym etapie rozwoju technik napromieniania, gdy dostępne były jedynie dwuwymiarowe sposoby obrazowania ciała pacjenta, wykorzystywano technikę dwuwymiarową w radioterapii piersi. Bazowano wówczas na zdjęciach rentgenowskich RTG, wykonywanych na aparacie zwanym symulatorem, obrazując pierś [8]. Wizualizację przykładowej wiązki terapeutycznej - wiązki tangencjalnej w technice 2D przedstawiono na rycinie 3.



Rycina 3. Przykładowe zdjęcie RTG z symulatora przedstawiające widok wiązki tangencjalnej. Źródło: Das I.J. et al. Lung and heart dose volume analyses with CT simulator in radiation treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:11-9 [9].

Głównym celem techniki 2D było objęcie wymiarami dwóch naprzeciwległych wiązek tangencjalnych obszaru piersi wraz z przyjętymi odgórnie marginesami. Wymiar pola od strony zewnętrznej piersi był powiększany o 2 centymetry, mierząc od najbardziej wystającego punktu obrysu piersi lub klatki piersiowej w przypadku mastektomii, ze względu na ruchomość oddechową. W celu oszczędzenia tkanki płucnej ustalano wymiar pola od strony wewnętrznej piersi, zachowując odległość nie przekraczającą 3 cm. Odległość tę mierzono od wewnętrznej powierzchni klatki piersiowej w kierunku płuca (co stanowiło 10-15% objętości napromienianego płuca) [8,10]. Typowy schemat układu dwóch wiązek tangencjalnych przedstawioną na rycinie 4. Czas napromieniania obliczano wykorzystując parametry dozymetryczne wiązki promieniowania, a pacjenta traktowano jako jednorodną bryłę wypełnioną wodą [8,10].



Rycina 4. Typowy schemat przedstawiający geometrię wiązek tangencjalnych dla pacjentek poddawanych radioterapii piersi w technice 2D. Źródło: materiały własne.

Urządzenia terapeutyczne

Jednym z pierwszych, powszechnie wykorzystywanych w radioterapii piersi, urządzeń terapeutycznych była bomba kobaltowa Co-60. Aparat generował promieniowanie γ - promieniowanie elektromagnetyczne, które wysyłając wzbudzone jądra atomowe izotopu Co-60, w wyniku rozpadu emitowano dwa kwanty gamma o energii 1,17 i 1,33 MeV [8,10]. Energia wiązki Co-60 wynosiła 1.25 MeV [8,10]. Źródło promieniowania umieszczano w głowicy aparatu, zbudowanej z bardzo grubej osłony wolframowej lub ołowiowej [8].

Innym szeroko stosowanym aparatem był aparat rentgenowski. Źródłem promieniowania była lampa rentgenowska skonstruowana ze szklanej bańki wypełnionej próżnią, wewnątrz zamontowane były dwie elektrody: katoda i anoda. Po przyłożeniu do nich wysokiego napięcia, następowała emisja strumienia rozprędzonych elektronów, który był następnie wyhamowywany i emitowana była wiązka rentgenowska o energii 100-500 keV [10]. Istotnym problemem obu urządzeń była zbyt płyta penetracja wiązki w głąb ośrodka, powodująca deponowanie znaczącej dawki w przypowierzchniowych warstwach piersi [1].

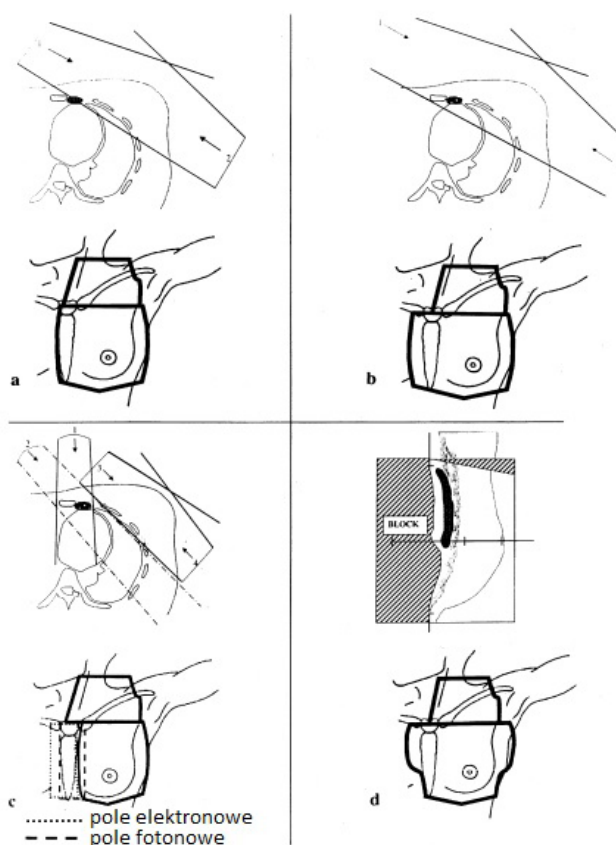
Trójwymiarowa technika radioterapia 3D (ang. three dimension radiation therapy)

Konwencjonalne dwuwymiarowe planowanie leczenia miało ograniczone możliwości zdeponowania zadanej dawki w określonej objętości tarczowej i ilościowego określenia objętości napromienianej tkanki zdrowej w celu oszacowania toksyczności leczenia. Analizę dawek w narządach zdrowych umożliwiło dopiero wygenerowanie przy użyciu komputerowego systemu planowania leczenia trójwymiarowego planu leczenia w oparciu o tomografię komputerową wraz z możliwością wygenerowania histogramu dawka-objętość DVH (ang. dose-volume histogram) [10].

Podstawą do przygotowania 3D planów leczenia były przekroje z tomografii komputerowej, gdyż na ich podstawie algorytm w SPL dokonywał obliczeń rozkładu dawki w piersi i narządach zdrowych tj. płucach i sercu. Do unieruchomienia pacjentek zaczęto używać podstawek piersiowych. Unieruchomienia, na których umieszczona była głowa i ręce były wykonane z odpowiednio wyprofilowanych pianek o niskiej gęstości,

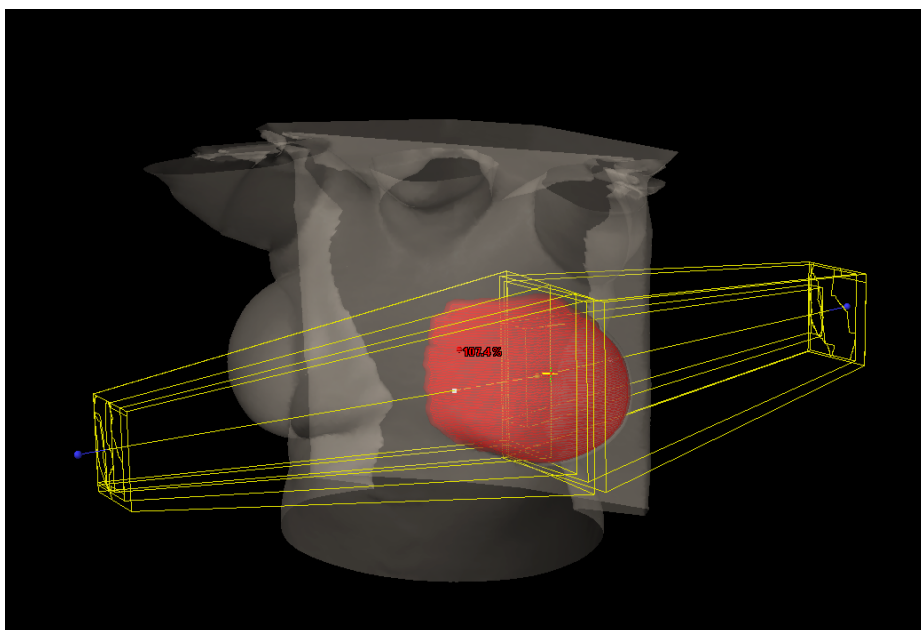
przymocowanych do konstrukcji z cienkiej warstwy włókna węglowego. Materiały te zapewniały minimalne pochłanianie promieniowania jonizującego. Przyjmuje się, iż były prawie całkowicie transparentne dla promieniowania jonizującego [8]. Parametry ułożenia dobierano indywidualnie dla każdej pacjentki, tak aby zapewnić optymalne ułożenie ciała chorej. Klatka piersiowa była uniesiona tak, aby jej przednia powierzchnia (mostek) była równoległa do płaszczyzny stołu terapeutycznego, głowa pacjentek była zwrócona w przeciwną stronę.

W przypadku napromieniania obszaru piersi wraz z zajęтыми węzłami chłonnymi, podczas standardowego planowania leczenia wstępnie ustalono wymiar pola nadobojczykowego. Wartość kąta głowicy dla pola nadobojczykowego była skreślona pod kątem 15° , tak aby ominąć w trakcie terapii szyjny odcinek rdzenia kręgowego. Dolny margines tego pola wyznaczono na poziomie środkowo-obojęzkowym. Przyśrodkowe i boczne granice pola rutynowo wyznaczano odpowiednio na bocznej krawędzi trzonów kręgów i przyśrodkowo w stosunku do głowy ramienia. Granice pola wyznaczano tak, aby zmaksymalizować pokrycie dawką zadaną obszarowi węzłowego, unikając przy tym stycznego napromieniania skóry. Istniało kilka technik wyznaczania pól węzłowych. Wyznaczono potencjalną lokalizację większości węzłów chłonnych sutkowo-obojęzkowych wewnętrznych po tej samej stronie ciała, obejmując obszar 1 cm przyśrodkowy i 1 cm boczny od naczyń i rozciągając go od pierwszej do trzeciej przestrzeni międzyżebrowej (po tej samej stronie piersi, nadobojczykowe i wewnętrzne węzły chłonne gruczołu sutkowego) [10]. Pola tangencjalne były dopasowane do dolnej granicy pola nadobojczykowego. Przyśrodkowe, boczne i dolne granice pól tangencjalnych ustalano na 1,5–2 cm poza wyczuwalną tkankę piersiową [8]. Przyśrodkowa granica rozszerzonych pól stycznych rozciągała się w poprzek linii środkowej, obejmując mostek, tak aby odległość do zewnętrznej powierzchni płuca nie przekraczała 4 cm. Kształt pól modyfikowano za pomocą osłon indywidualnych, stosowano zarówno wiązki fotonowe, jak i elektronowe [8,10]. Na rycinie 5 przedstawiono przykładowy a) klasyczny układ wiązek tangencjalnych, b) poszerzone wiązki tangencjalne o pole węzłowe przymostkowe, c) technikę pięciopolową obejmującą wiązkami tangencjalnymi pierś z dodatkowymi polami na obszar węzłów chłonnych nadobojczykowych i przymostkowych, stosowano zarówno wiązki: fotonowe, jak i elektronowe oraz d) poszerzone wiązki tangencjalne, w których stosowano osłony indywidualne.



Rycina 5. Przykładowe układy wiązek terapeutycznych dla napromieniania nowotworów piersi w technice 3D dla kilku wariantów obszarów napominanych: a) klasyczny układ wiązek tangencjalnych, b) poszerzone wiązki tangencjalne o pole węzłowe przymostkowe, c) technika pięciopolowa obejmująca wiązkami tangencjalnymi pierś z dodatkowymi polami na obszar węzłów chłonnych nadobojczykowych i przymostkowych (dwa pola: fotonowe i elektronowe) oraz d) poszerzone pola tangencjalne, w których stosowano osłony indywidualne. Źródło: Arthur D. W. et al. Internal mammary node coverage: an investigation of presently accepted techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;4:139-46 [9].

W drugiej połowie lat 90-tych XX wieku powszechnie zaczęto stosować akceleratory liniowe, wytwarzają wysokoenergetyczne promieniowanie fotonowe X, o energii 6, 15 lub 20, maksymalnie 25 MV. Zastosowanie kolimatora wielolistkowego MLC (ang. multileaf collimator) dało nowe możliwości jeszcze bardziej dopasowanego, konformalnego rozkładu dawek w radioterapii piersi. Wraz z rozwojem możliwości technicznych zaczęto stosować trójwymiarową radioterapię konformalną 3DCRT (ang. three-dimensional conformal radiotherapy). W tej technice wykorzystywano klasyczną metodę napromieniania piersi, czyli zastosowanie dwóch wiązek tangencjalnych oraz w przypadku zajęcia węzłów chłonnych wiązki ukierunkowane na napromienianie tego obszaru. Najczęściej do napromieniania piersi stosuje się wiązki fotonowe o energii 6 MV. W przypadku pacjentek o bardzo dużych objętościach piersi lub gdy odległość między punktami odpowiadającymi osiom wiązek tangencjalnych większą niż 22 cm, wykorzystuje się wiązki o energii 15 MV. Innym sposobem objęcia dawką zadaną objętości PTV piersi zlokalizowanej na głębokości kilku centymetrów z jednoczesnym uzyskaniem odpowiedniej dawki pod skórą jest mieszanie wiązek fotonowych o dwóch energiach, np. 6 i 15 MV dla tej samej wartości kąta głowicy wiązki tangencjalnej. Układ wiązek tangencjalnych powinien być dobierany tak, aby objąć całą objętość piersi (z uwzględnieniem ruchomości oddechowej). Stosuje się te same zasady, które wykorzystywano w radioterapii 2D i 3D piersi, z tym, że pojawiła się możliwość bardziej precyzyjnego dobierania parametrów wiązek. Przykładową trójwymiarową wizualizację geometrii wiązek tangencjalnych przedstawiono na rycinie 6.



Rycina 6. Trójwymiarowa wizualizacja geometrii wiązek tangencjalnych, dla przykładowej pacjentki z nowotworem piersi lewej w systemie planowania leczenia dla techniki 3DCRT. Źródło: materiały własne.

W uzasadnionych przypadkach stosuje się dodatkowe modyfikatory rozkładu dawki w postaci klinów dynamicznych. Kształt pola był formowany kierując się anatomią pacjentek, za pomocą kolimatora MLC. Z czasem dla osiągnięcia bardziej konformalnego rozkładu dawki w piersi, która charakteryzuje się bardzo niejednorodnym kształtem zaczęto stosować dodatkowe pola dopromieniowujące obszary, gdzie dawka była

zbyt duża w stosunku do dawki zadanej lub pola przysyłającej część piersi celem obniżenia dawki w tym obszarze. Najczęściej są to pola o takiej samej orientacji jak główne wiązki tangencjalne, jednak ich kształt był modyfikowany za pomocą kolimatora MLC. Taką technikę określa się mianem techniki pole w pole (ang. field in field) [8].

Techniki dynamiczne radioterapii

Rozwój technik dynamicznych w radioterapii spowodował, że dla grupy pacjentek prezentujących trudne warunki anatomiczne, które uniemożliwiają osiągnięcie odpowiedniego pokrycia objętości PTV zadaną dawką, zaczęto stosować technikę radioterapii z modulowaną intensywnością dawki IMRT (ang. intensity modulated radiation therapy). Zaletą techniki IMRT jest zmiana kształtu pola napromieniania podczas emitowania promieniowania. Możliwe jest to dzięki zmiennej pozycji listków kolimatora MLC, przez co przestrzenny rozkład dawki jest dopasowany do kształtu napromienianej piersi. Technika IMRT wykorzystuje optymalizację w oparciu o odwrotne planowanie (ang. inverse planning). W procesie tym ustala się parametry opisujące pożądany rozkład dawki w objętości PTV i otaczających go narządach krytycznych, tj. płuca, serce oraz piersć zdrowa. W wyniku procesu optymalizacji obliczana jest mapa fluencji, którą definiuje się jako natężenie fotonów mierzone w płaszczyźnie prostopadłej do osi wiązki w zadanej odległości [11]. Za pomocą kalkulatora ruchu listków dla mapy fluencji obliczane są położenia listków, dzięki któremu spełnione zostaną zadane założenia dawki, z uwzględnieniem faktu, że dawka dla PTV ma wyższy priorytet ważności w stosunku do dawki dla serca i płuca.

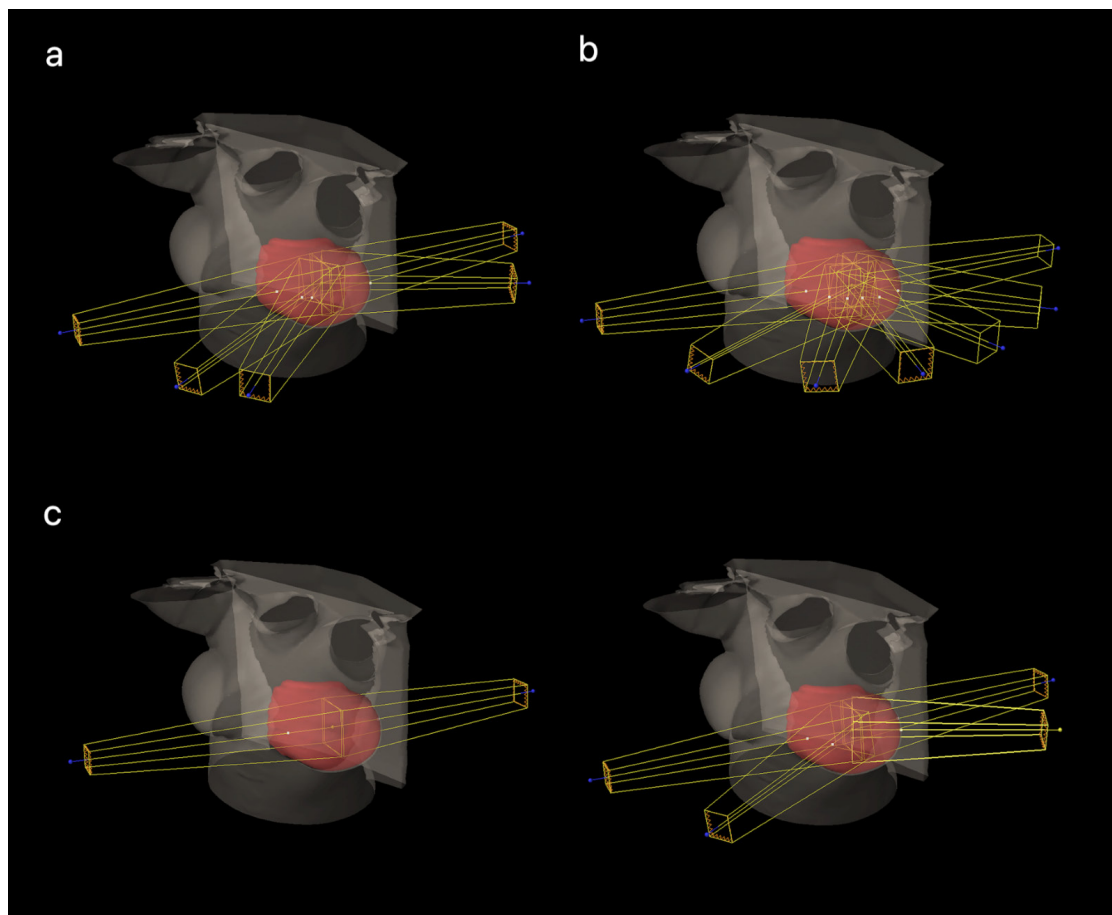
W technice IMRT stosowanej także w radioterapii piersi w każdej wiązce generowane jest zmienne natężenie promieniowania, w przeciwieństwie do jednolitego natężenia stosowanego w technice 3DCRT, co prowadzi do osiągnięcia wysoce konformalnego rozkładu dawki w objętości PTV. Pozwala to również na znaczne zmniejszenie objętości tkanki piersi otrzymującej więcej niż 107% z zaplanowanej dawki całkowitej oraz obniżenie dawki maksymalnej przy uzyskaniu wymaganej dawki w objętości tarczowej w porównaniu z planami 3DCRT [12]. Przed rozpoczęciem optymalizacji należy jednak dobrać liczbę i układ wiązek terapeutycznych.

W przypadku nowotworu piersi dla techniki IMRT stosuje się różne geometrie układów wiązek, przykładem jednej z nich jest technika pięciopolowej radioterapii z modulowaną intensywnością dawki 5F-IMRT (ang. 5-field IMRT). W tej technice wykorzystuje się większą liczbę wiązek niż standardowe dwie wiązki tangencjalne [13,14]. Dwie kolejne wiązki umieszcza się 15° - 20° przed głównymi wiązkami tangencjalnymi. Wartość kąta głowicy dla piątej wiązki wynosi około 10° (dla piersi lewej). Wartości kąta obrotu kolimatora dobierane są indywidualnie dla każdej pacjentki zgodnie z jej anatomią widzianą w wizualizacji pola wiązki promieniowania BEV (ang. Beam's Eye View). Dokładne położenia szczęk X i Y kolimatora jest określane przez SPL zgodnie z wygenerowaną mapą fluencji. Trójwymiarową wizualizację układu wiązek dla techniki 5F-IMRT zaprezentowano na rycinie 7a. Sposobem kompensacji ruchomości oddechowej pacjenta jest poszerzenie fluencji z powierzchniowych warstw piersi na zewnątrz obrysu piersi.

Kolejnym przykładem układu wiązek wykorzystywanym w radioterapii piersi w technice IMRT jest technika pełnej radioterapii z modulowaną intensywnością dawki F-IMRT (ang. full IMRT). Technika wykorzystuje układ od 5 do 7 wiązek rozmieszczonych w równej odległości wokół napromienianej piersi (rycina 7b) [15]. W przypadku piersi lewej wartości kąta głowicy znajdują się w zakresie od około 300° do 175° .

Zaletą techniki IMRT z wieloma polami terapeutycznymi, w porównaniu z techniką 3DCRT jest bardziej homogeny rozkład dawki w objętości PTV. Wady ograniczają się do napromieniania większych obszarów tkanek zdrowych niskimi dawkami, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów wtórnych. Z tego powodu niektóre ośrodki stosują technikę IMRT tylko w połączeniu z techniką 3DCRT, metoda ta nazywana jest techniką planowania hybrydowego H-IMRT (ang. hybrid intensity modulated radiation therapy). H-IMRT to technika hybrydowa łącząca technikę IMRT i technikę 3DCRT, a plan leczenia jest sumą dwóch planów (rycina 7c) [16,17]. Plan wykonany w technice 3DCRT dostarcza zwykle 80% zadanej dawki do objętości PTV i jest bazowym planem do optymalizacji w technice IMRT. W technice IMRT zostaje wykonany np. czteropolowy plan 4F-IMRT, który dostarcza pozostałe 20% zadanej dawki do

objętości PTV. Dwie z czterech wiązek mają takie same wartości kąta głowicy jak wiązki z planu w technice 3DCRT. Pozostałe wiązki mają wartość kąta głowicy o 10° - 15° mniejszą niż wartość kąta głowicy dla wiązek tangencjalnych. Plan wykonany w technice hybrydowej charakteryzuje większa jednorodność dawki w objętości PTV niż w planach 3DCRT, bez istotnego wzrostu dawek w sercu i płucach, jak to ma miejsce w przypadku zastosowania radioterapii piersi w oparciu tylko o samą technikę IMRT [16]. W zależności od preferencji ośrodka prowadzącego leczenie, stosowany jest również inny wariant techniki hybrydowej H-IMRT – plan wykonany w technice 3DCRT łączony jest wtedy np. z dwupolowym planem IMRT.



Rycina 7. Przykład trójwymiarowych wizualizacji geometrii wiązek dla techniki IMRT: a) dla techniki 5-F IMRT, b) dla techniki F-IMRT oraz c) dla techniki H-IMRT. Źródło: materiały własne.

Kolejną technikę dynamiczną wykorzystywaną w radioterapii piersi stanowi technika obrotowa z modulacją intensywności dawki VMAT (ang. volumetric modulated arc therapy). Technika VMAT charakteryzuje się jednoczesną zmianą trzech parametrów podczas trwania seansu terapeutycznego tj. prędkości obrotu głowicy, modulacji mocy dawki oraz kształtu pola terapeutycznego. Technika VMAT pozwala na wykonanie planu leczenia, który spełnia wymagania pod względem wysokiej jednorodności rozkładu dawek w objętości PTV z jednoczesną redukcją dawki w narządach krytycznych, jakimi są serce, płuca oraz pierś zdrowa, przy jednoczesnym zachowaniu krótszego czasu napromieniania i znaczącą mniejszej liczbie jednostek monitorowych niż dla techniki IMRT.

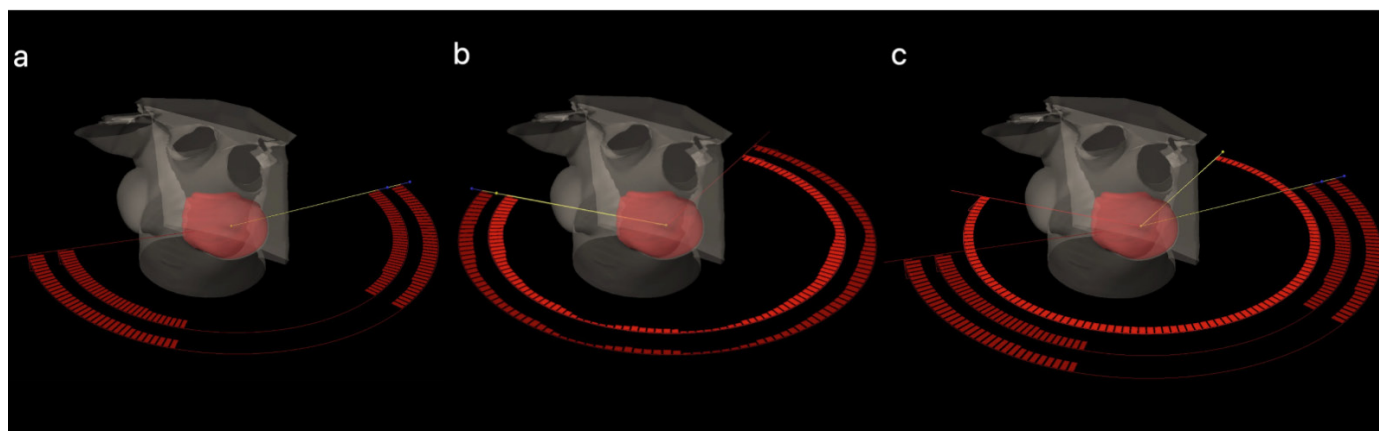
Przy napromienianiu nowotworu piersi za pomocą techniki VMAT można stosować tangencjalną technikę obrotową z modulacją intensywności dawki tVMAT (ang. tangential VMAT) - w technice tej stosuje się dwa łuki o początkach i końcach dla wartości kąta głowicy odpowiadającego wiązkom tangencjalnym w technice 3DCRT [18]. Wizualizacje układu wiązek dla techniki tVMAT przedstawiono na rycinie 8a. Izocentrum wiązek powinno znajdować się w obszarze tarczowym w połowie wysokości piersi w osi głowa-nogi pacjentki. W celu uniknięcia napromienienia serca i płuca naprzeciwległego wysokimi dawkami blokuje się część łuku,

w której aparat ma nie generować wiązki promieniowania (ang. avoidance sectors).

Zastosowanie niepełnych łuków może jednak skutkować niedopromienieniem objętości PTV. Jeżeli rozkład jest uznany za niedostatecznie jednorodny należy zastosować inną technikę, np. technikę obrotową z modulacją intensywności dawki łukiem częściowym cVMAT (ang. continuous VMAT). W tej technice stosuje się dwa łuki w kształcie litery “c” o szerokości zazwyczaj 240° (od kąta około 270° - 180° dla lewej piersi) (rycina 8b) [16]. Analogicznie jak w przypadku planów wykonanych w technice IMRT z wieloma polami, zastosowanie łuków bez wybierania części łuku, w której aparat ma nie generować wiązki promieniowania, zwiększa się objętość zdrowych tkanek napromienianych niskimi dawkami.

Niektóre ośrodki w celu osiągnięcia kompromisu między otrzymaniem planu wysoce konformalnego, a ograniczeniem napromieniania tkanek zdrowych niskimi dawkami stosują kompilację opisanych wyżej technik tj. dynamicznych łuków tangencjalnych tVMAT oraz częściowego łuku dynamicznego cVMAT (rycina 8c). W planie powstałym w skutek połączenia obu tych technik łuki nie muszą mieć identycznego zakresu kąтового, co oznacza, że początek łuku tangencjalnego nie musi być początkiem łuku “c”.

Dla każdego z powyższych układów wiązek wartość kąta obrotu kolimatora powinna być dobrana ze względu na optymalne dopasowanie listków kolimatora MLC do kształtu PTV i zwykle mieści się on zakresie 10° - 30° . Dodatkowo podobnie jak w przypadku techniki IMRT i techniki 3DCRT należy uwzględnić ruchomość oddechową pacjenta. W technice VMAT dzieje się to poprzez dodanie wirtualnego bolusa w okolicy PTV podczas optymalizacji i przypisanie mu dawki takiej jak dla PTV.



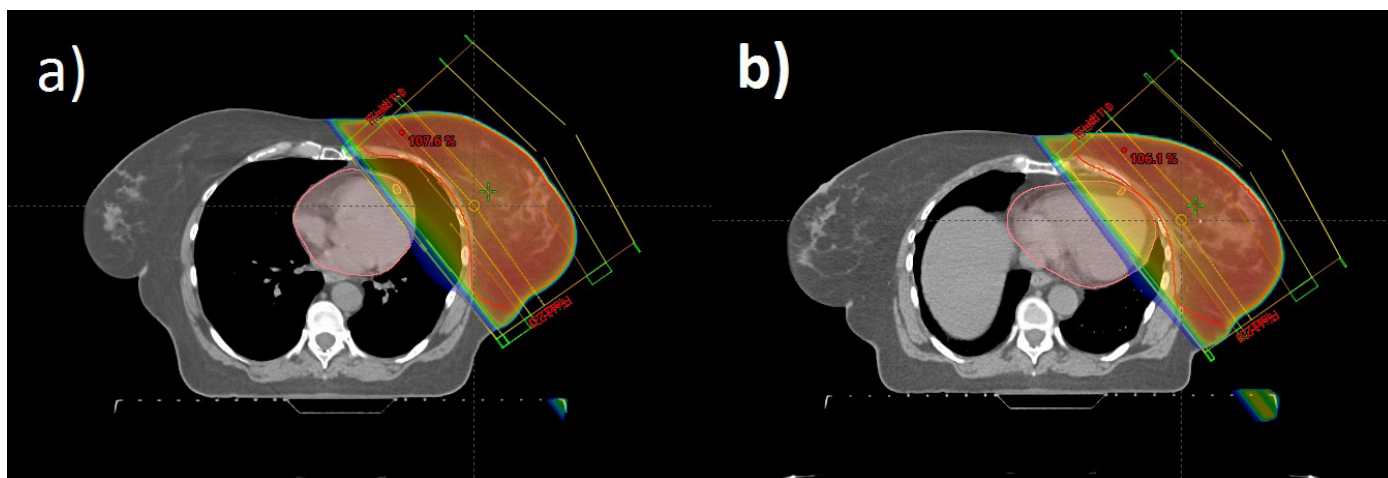
Rycina 8. Przykład trójwymiarowych wizualizacji geometrii wiązek dla techniki VMAT: a) techniki tVMAT, b) techniki cVMAT, oraz c) techniki mieszanej tVMAT i cVMAT. Źródło: materiały własne

Techniki napromieniania piersi na głębokim wstrzymanym wdechu DIBH (ang. deep inspiration breath hold)

Na przestrzeni ostatnich lat techniki napromieniania piersi ulegają ciągłemu rozwojowi; do jednych z nowocześniejszych technik należy technika napromieniania na głębokim wstrzymanym wdechu DIBH (ang. deep inspiration breath hold). Główną zaletą zastosowania tej techniki w radioterapii piersi jest uzyskanie relatywnie niskich średnich dawek w sercu w stosunku do napromieniania piersi z wykorzystaniem tomografii komputerowej na swobodnym oddechu. Technika ta wymaga dodatkowego wyposażenia akceleratora liniowego w system zarządzania pozycją pacjenta w czasie rzeczywistym np. system RPM (ang. real-time positioning management). System RPM monitoruje cykl oddechowy pacjenta za pomocą kostki metapleksowej z odblaskowymi znacznikami umiejscowionej na brzuchu pacjenta zwykle między pępkiem a wyrostkiem mieczykowatym. W pomieszczeniu terapeutycznym znajduje się kamera działająca na podczerwień wyposażona w zestaw diod LED, które emitują światło podczerwone w kierunku kostki metapleksowej. Odblaskowe znaczniki umiejscowione na kostce odbijają światło podczerwone z powrotem do kamery, która przechwytuje sygnał. Oprogramowanie wykorzystuje następnie ten sygnał do śledzenia i analizowania ruchu punktów, które odpowiadają ruchowi klatki piersiowej pacjentki [19]. System ten daje możliwość ciągłego monitorowania poprawności oddychania pacjentki w stosunku do krzywej oddechowej

zebranej podczas wykonywania tomografii komputerowej, również na wstrzymanym głębokim wdechu. Stąd też tomografia komputerowa musi zostać wykonana z tą samą kostką metapleksową, która następnie jest wykorzystywana podczas napromieniania pacjentki. Wiązka promieniowania włączana jest automatycznie tylko wtedy, gdy pacjentka jest w trakcie głębokiego wstrzymanego wdechu [20, 21].

Technika DIBH stosowana jest wśród pacjentek z nowotworem lewej piersi, a także w przypadku napromieniania piersi po prawej stronie przy niekorzystnym położeniu serca względem klatki piersiowej, czyli kiedy serce pacjentki z powodów anatomicznych znajduje się zbyt blisko klatki piersiowej. Podczas wdechu tkanka płucna rozszerza się, co powoduje oddalenie się serca od klatki piersiowej i tym samym minimalizuje obszar wysokiej dawki promieniowania w sercu [22, 23]. Technika DIBH pozwala na redukcję dawki średniej sercu, ale bardzo często podczas tej procedury wykonuje się dwa plany leczenia: plan na tomografii komputerowej na swobodnym oddechu i na głębokim wdechu. Przykładowy rozkład dawki na przekroju poprzecznym dla techniki 3DCRT przygotowany na przekrojach tomograficznych: a) na głębokim wstrzymanym wdechu, b) na swobodnym oddechu przedstawiono na rycinie 9.

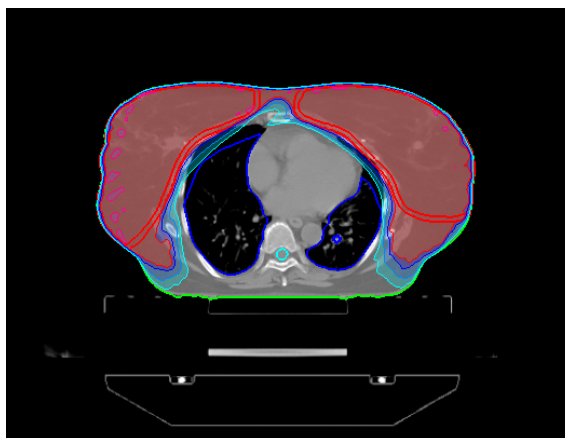


Rycina 9. Przykładowy rozkład dawki na przekroju poprzecznym dla techniki 3DCRT przygotowany na przekrojach tomograficznych a) na głębokim wstrzymanym wdechu, b) na swobodnym oddechu. Źródło: materiały własne.

Ostateczny wybór techniki zależy od różnic dawki w sercu i pozostałych narządach krytycznych pomiędzy planami, a także od możliwości zatrzymania wdechu pacjentki na określony czas w trakcie seansu terapeutycznego [21]. Redukacja dawki zdeponowanej w sercu wpływa na odczyny późne po radioterapii i może zmniejszać ryzyko zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-wieńcowych [22]. Nie ma określonych kryteriów wyboru, które mogłyby przewidzieć, które pacjentki odniosą największe korzyści z napromieniania DIBH poza pacjentkami z lewostronnym nowotworem piersi [23, 24].

Technika helikalna TH (ang. helical therapy)

Technika helikalna jest metodą radioterapii wykorzystującą obracające się wokół pacjenta źródło promieniowania fotonowego i realizowana jest na aparacie tomoterapeutycznym (ang. Tomotherapy). Aparat ten łączy w sobie cechy klasycznego aparatu terapeutycznego oraz tomografu komputerowego służącego do weryfikacji ułożenia pacjenta, dzięki czemu system ma możliwość napromieniania pacjenta warstwa po warstwie by uzyskać zaplanowany rozkład dawki [26]. Wskazania do radioterapii piersi przy pomocy techniki helikalnej są spersonalizowane i dobierane pod kątem indywidualnych korzyści dla pacjentki [26,27]. Coraz częściej tę technikę stosuje się w przypadku obustronnego raka piersi, a jej główną zaletą jest konformalny rozkład dawki w objętości PTV (rycina 10). Jednak dawka zdeponowana w naprzeciwnym płucu i zdrowej piersi w technice TH są większe niż w przypadku klasycznej techniki 3DCRT, co może wiązać się z możliwością wystąpienia wtórnego nowotworu [27,28]. Wadą stosowania techniki helikalnej do napromieniania nowotworów piersi jest brak kontroli ruchomości oddechowej pacjentki.



Rycina 10. Rozkład dawki na przekroju poprzecznym w planie leczenia w technice helikalnej dla przypadku obustronnego nowotworu piersi. Źródło: materiały własne.

Technika helikalna w leczeniu nowotworów piersi wykazuje duży potencjał w przypadku radioterapii po mastektomii oraz w przypadku napromieniania węzłów chłonnych. Plany dla tej techniki wykazują większą jednorodność dawki w planowanej objętości napromienianej w stosunku do techniki 3DCRT, a nawet technik dynamicznych [28]. Ponadto TH daje możliwość większego dopromienienia objętości PTV od strony skóry, co jest kluczowym elementem rozkładu dawki u pacjentek po mastektomii piersi.

Dyskusja i wnioski

Ciągły rozwój dostępnych technologii pozwala na nieprzerwane udoskonalanie technik leczenia nowotworów piersi teleradioterapią. Początkowo radioterapia piersi opierała się na planowaniu dwuwymiarowym 2D z wykorzystaniem zdjęć rentgenowskich, jednak miało ono ograniczone możliwości zdeponowania zadanej dawki do określonej objętości tarczowej i ilościowego określenia objętości napromieniowanej tkanki zdrowej, w celu oszacowania toksyczności leczenia. Analizę dawek w narządach zdrowych umożliwiło dopiero wygenerowanie przy użyciu trójwymiarowego systemu planowania leczenia i planowania w oparciu o tomografię komputerową, histogramu dawka-objętość. Wraz z rozwojem możliwości technicznych akceleratorów oraz wyposażeniem ich w kolimator wielolistkowy zaczęto stosować trójwymiarową radioterapię konformalną. Dążąc do osiągania coraz bardziej konformalnego rozkładu dawki zaczęto stosować technikę pola w polu, czyli dodatkowe pola dopromieniające z tych samych kątów wiązek, co główne wiązki tangencjalne. Poprzez ciągły rozwój technologiczny techniki dynamiczne również znalazły zastosowanie w napromienianiu pacjentek z nowotworem piersi. W porównaniu do technik statycznych, techniki 3DCRT, plany dynamiczne wyróżnia większa jednorodność rozkładu dawki w objętości PTV, jednak obszar tkanek zdrowych, płuc, serca, objęty niskimi dawkami jest zdecydowanie większy. Alternatywą dla planowania leczenia radioterapii piersi na klasycznym akceleratorze liniowym jest technika helikalna realizowana na aparacie tomoterapeutycznym. Umożliwia ona między innymi lepsze dopromienienie objętości PTV od strony skóry, co może być kluczowe dla grupy pacjentów np. po zabiegu mastektomii lub gdy nacieczona jest skóra. Na przestrzeni ostatnich lat możliwym stało się napromienianie pacjentek monitorując ich oddech. Dzięki czemu możliwe jest napromienianie pacjentek na zatrzymanym głębokim wdechu, technika DIBH, co skutkuje obniżeniem otrzymanej dawki w przylegających narządach krytycznych, głównie w sercu, które odsuwa się od klatki piersiowej w stosunku do radioterapii realizowanej na tomografii komputerowej na swobodnym oddechu pacjentki.

Obecnie dostępne techniki leczenia radioterapią nowotworu piersi ulegają stałemu rozwojowi. Ciągłe udoskonalanie już znanych technik oraz wprowadzanie nowych ma na celu maksymalne obniżenie w planie leczenia dawek w narządach krytycznych, przy jednoczesnym zachowaniu pożądanego pokrycia dawką zadaną objętości PTV oraz uzyskanie jak najlepszej konformalności rozkładu dawki.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje. / None.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych. / The content presented in the article is consistent with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and unified requirements for biomedical magazines.

Bibliografia

- [1] Kordek R. Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Kordek R. (red). Wydawnictwo Medyczne ViaMedica, Gdańsk 2007.
- [2] Meder J. Radioterapia nowotworów. Onkologia kliniczna. Krzakowski M. (red). Wydawnictwo Borgis, Warszawa 2006.
- [3] Krajowy rejestr nowotworów. <http://onkologia.org.pl>
- [4] Darby S, McGale P, Correa C, et al. Review Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet*. 2011; 378:1707-16,
- [5] Bentzen S.M, Constine L.S, Deasy J.O, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:3-9.
- [6] Ahmad S, Duke S, Jena R, et al. Advances in radiotherapy. *BMJ*. 2012; 345:65-77.
- [7] Siiskonen T, Kajaluoto S, Florea T, et al. Imaging practices and radiation doses from imaging in radiotherapy. *Physica Medica*. 2017;42:247-252.
- [8] Arthur D, Arnfield M, Warwicke L, et al. Internal mammary node coverage: an investigation of presently accepted techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):139-46.
- [9] Das I.J. Lung and heart dose volume analyses with CT simulator in radiation treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:11-9.
- [10] Pierce L J, Butler J, Martel M K, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:1220-30.
- [11] Cho B. Intensity-modulated radiation therapy: a review with a physics perspective. *Radiat Oncol J*. 2018; 36:1-10.
- [12] Ziolkowska E, Wisniewski T, Kubiak M, et al. IMRT technique in patients with breast cancer treated with breast conserving therapy - obstacles and advantages. *Współczesna Onkologia*. 2007;11:475-80.
- [13] Yeh H P, Huang Y, Wang L Y, et al. Helical tomotherapy with a complete-directional complete block technique effectively reduces cardiac and lung dose for left-sided breast cancer. *Br J Radiol*. 2020;93:20190792.
- [14] Ma C, Zhang W, Lu J, et al. SU-E-P-56: Dosimetric Comparison of Three Post Modified Radical Mastectomy Radiotherapy Techniques for Locally Advanced Left-Sided Breast Cancer and Beyond. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:7131590.
- [15] Sankar A, Velmurugan J. Different intensity extension methods and their impact on entrance dose in breast radiotherapy: A study. *J Med Phys*. 2009;34:200-05.
- [16] Farace P, Zucca S, Solla, et al. Planning hybrid intensity modulated radiation therapy for whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84:115-22.
- [17] Mayo CS, Urie MM, Fitzgerald TJ, et al. Hybrid IMRT plans - concurrently treating conventional and IMRT beams for improved breast irradiation and reduced planning time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:922-32.
- [18] Virén T, Heikkilä J, Myllyoja K, et al. Tangential volumetric modulated arc therapy technique for left-sided breast cancer radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2015;10:79.

- [19] Skrobala A. Czy istnieje „najlepszy” sposób kontroli ruchomości oddechowej pacjenta w trakcie radioterapii?; w świetle doniesień konferencyjnych ASTRO 59, San Diego, USA. *Letters in Oncology Science*. 2020;17:57-63.
- [20] Latty D, Stuart K, Wang W, et al. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci*. 2015; 62:74–81.
- [21] Niwińska A, Gałęcki J. Current indications and methods of postoperative radiation therapy — repetition before the exam. *Oncol Clin Pract*. 2016;12:18–24.
- [22] Pandeli C, Lloyd M, Smyth M, et al. See Dose reduction to organs at risk with deep-inspiration breath-hold during right breast radiotherapy: a treatment planning study. *Radiat Oncol*. 2019;14:223.
- [23] Vikström J, Hjelstuen M, Mjaaland I, et al. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta oncologica*. 2011;50:42-50.
- [24] Bergom C, Currey A, Desai N, et al. Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. *Front Oncol*. 2018;8:87.
- [25] [25] Rice L, Goldsmith C, Green M, et al. An effective deep-inspiration breath-hold radiotherapy technique for left-breast cancer: impact of post-mastectomy treatment, nodal coverage, and dose schedule on organs at risk. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017;9:437-446.
- [26] Arsene-Henry A, Foy J P, Robilliard M, et al. The use of helical tomotherapy in the treatment of early stage breast cancer: indications, tolerance, efficacy—a single center experience. *Oncotarget*. 2018;9:23608–19.
- [27] Mayinger M, Borm K J, Dreher C, et al. Incidental dose distribution to locoregional lymph nodes of breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy with tomotherapy - is it time to adjust current contouring guidelines to the radiation technique? *Radiat Oncol*. 2019; 14:135.
- [28] Goddu S M, Chaudhari S, Mamalui-Hunter M, et al. Helical tomotherapy planning for left-sided breast cancer patients with positive lymph nodes: comparison to conventional multiport breast technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1243-51.