

Praca poglądowa/Review paper

Przegląd technik napromieniania raka przełyku

*Overview of irradiation techniques for esophageal cancer*Justyna Kosmowska¹, Maria Radomiak, Agnieszka Skrobała¹,¹ Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska**Streszczenie**

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Zastosowanie leczenia u pacjenta chorego na raka przełyku zależy od dokładnej lokalizacji nowotworu oraz jego stadium zaawansowania. Pacjentów ze zmianami naciekającymi na naczynia krwionośne, serce, płuca oraz węzły chłonne kwalifikuje się do radykalnej chemioradioterapii. Celem pracy był przegląd technik napromieniania raka przełyku. W pracy przedstawiono technikę konwencjonalnej radioterapii dwuwymiarowej 2D (ang. 2D Radiation Therapy) i trójwymiarowej radioterapii konformalnej 3DCRT (ang. 3D Conformal Radiation Therapy). Wpływ na rozwój technik dynamicznych miał rozwój systemów komputerowych do planowania leczenia, co umożliwiło zastosowanie nowocześniejszej radioterapii z modulacją intensywności wiązki (IMRT, ang. Intensity- Modulated Radiation Therapy) oraz techniki obrotowej z modulacją intensywności dawki (VMAT, ang. Volumetric Modulated Arc Therapy), czy też zastosowanie terapii protonowej.

Abstract

Esophageal cancer accounts for about 2% of all malignant tumors. The application of treatment to an esophageal cancer patient depends on the exact location of the cancer and its stage. Patients with lesions infiltrating blood vessels, heart, lungs, and lymph nodes are eligible for radical chemoradiotherapy. This study aimed to review irradiation techniques for esophageal cancer. This article presents the techniques of conventional 2D Radiation Therapy and 3D Conformal Radiation Therapy (3DCRT). Computer systems for treatment planning have influenced the development of dynamic techniques, enabling more modern Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), or the use of proton therapy.

Słowa kluczowe: rak przełyku, techniki napromieniania, 3DRT, vmat, IMRT**Keywords:** esophageal cancer, radiotherapy techniques, 3DRT, vmat, IMRT

Adres do korespondencji

Justyna Kosmowska

Zakład Fizyki Medycznej,

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

Telefon. +48 61 885 05 52

e-mail: justyna.kosmowska@wco.pl

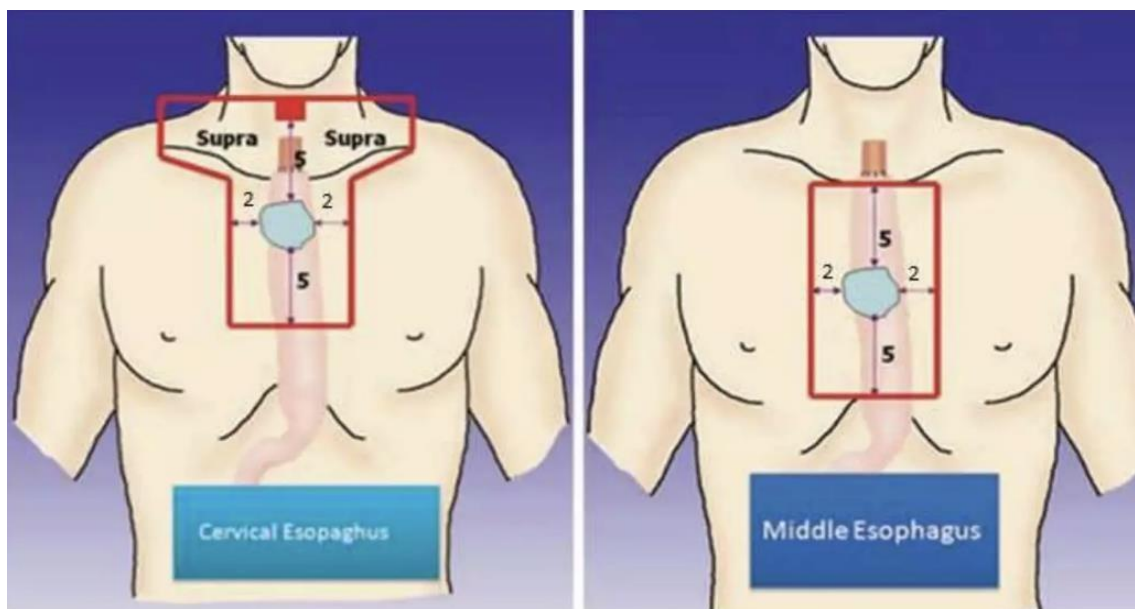
Wstęp:

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Aż 90% przypadków zachorowań na raka przełyku stanowi rak płaskonabłonkowy, który dotyczy środkowej części przełyku, a pozostałe 10% to rak gruczołowy występujący najczęściej w jego dolnym odcinku. Istotnymi czynnikami ryzyka występowania raka płaskonabłonkowego przełyku są picie alkoholu oraz palenie tytoniu, ale również wcześniejsze zachorowanie na raka okolic głowy - szyi. W przypadku gruczolaków do czynników ryzyka należy otyłość [1,2].

Zastosowanie leczenia u pacjenta chorego na raka przełyku zależy od dokładnej lokalizacji nowotworu oraz jego stadium zaawansowania. W celu określenia wspomnianych parametrów stosuje się badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. Positron Emission Tomography). Leczenie chirurgiczne z przedoperacyjną chemioradioterapię ma zastosowanie w leczeniu raka piersiowego odcinka przełyku tylko we wczesnym stadium nowotworu. Pacjentów ze zmianami naciekającymi na naczynia krwionośne, serce, płuca oraz węzły chłonne kwalifikuje się do radykalnej chemioradioterapii. W przypadku raka płaskonabłonkowego oraz gruczołowego przełyku stosuje się dawkę całkowitą 55-60 Gy frakcjonowaną po 2 Gy lub 1,8 Gy. Najczęściej leczenie pacjenta dzieli się na dwa etapy, gdzie w pierwszym etapie obszar napromieniania obejmuje zmiany guzowate wraz z węzłami chłonnymi, natomiast w drugim etapie napromieniany jest obszar samego guza. Jednocześnie stosowana jest chemioterapia w dwóch cyklach w odstępie 4 tygodniowym. W przypadku, gdy stan pacjenta uniemożliwia zastosowanie chemioterapii zalecane jest podanie wyższej dawki całkowitej 60-64 Gy. U pacjentów ze złym stanem ogólnym oraz miejscowym zaawansowanym nowotworem wraz z przerzutami stosuje się paliatywną radioterapię: wiązkami zewnętrznymi lub brachyterapię. Napromienianie paliatywne raka przełyku za pomocą wiązek zewnętrznych polega na podaniu 20 Gy w 4 frakcjach lub 30 Gy w 10 frakcjach. W zastosowaniu brachyterapii napromienia się 1-2 frakcjami izotopem o wysokiej aktywności źródła umiejscowionym wewnątrz przełyku na wysokości guza [2, 3]. Celem pracy był przegląd technik napromieniania raka przełyku.

Konwencjonalna radioterapia dwuwymiarowa

W latach 60-tych XX wieku w radioterapii stosowano metodę konwencjonalną dwuwymiarową, która do planowania leczenia wykorzystywała klisze rentgenowskie. Do wykonywania leczenia wykorzystywany był symulator, który umożliwiał zobrazowanie struktur kostnych, dzięki promieniowaniu rentgenowskiemu. Zobrazowane struktury kostne służyły jako punkty orientacyjne do wyznaczenia położenia guza oraz pozwalały na wyznaczenie geometrii wiązek wraz z wymiarami pól terapeutycznych. Kierując się anatomią kostną oceniano położenia guza względem narządów zdrowych. Najczęściej stosowano 2 lub 4 wiązki promieniowania o kształcie prostokątnym, wykorzystując odpowiednio dwie naprzeciwległe wiązki promieniowania AP/PA lub cztery o kątach głowicy (0°, 90°, 180°, 270°). Pola wyznaczano poprzez dodanie do objętości guza 2 cm marginesu w kierunku lewo-prawo pacjenta i 5 cm w kierunku głowa-nogi pacjenta [6]. Na rycinie 1. przedstawiono układ wiązek terapeutycznych w technice 2D wraz z informacją o wartościach marginesów pomiędzy guzem, a krawędzią pola w poszczególnych kierunkach dla nowotworu przełyku a) w górnej i b) środkowej części przełyku [6]

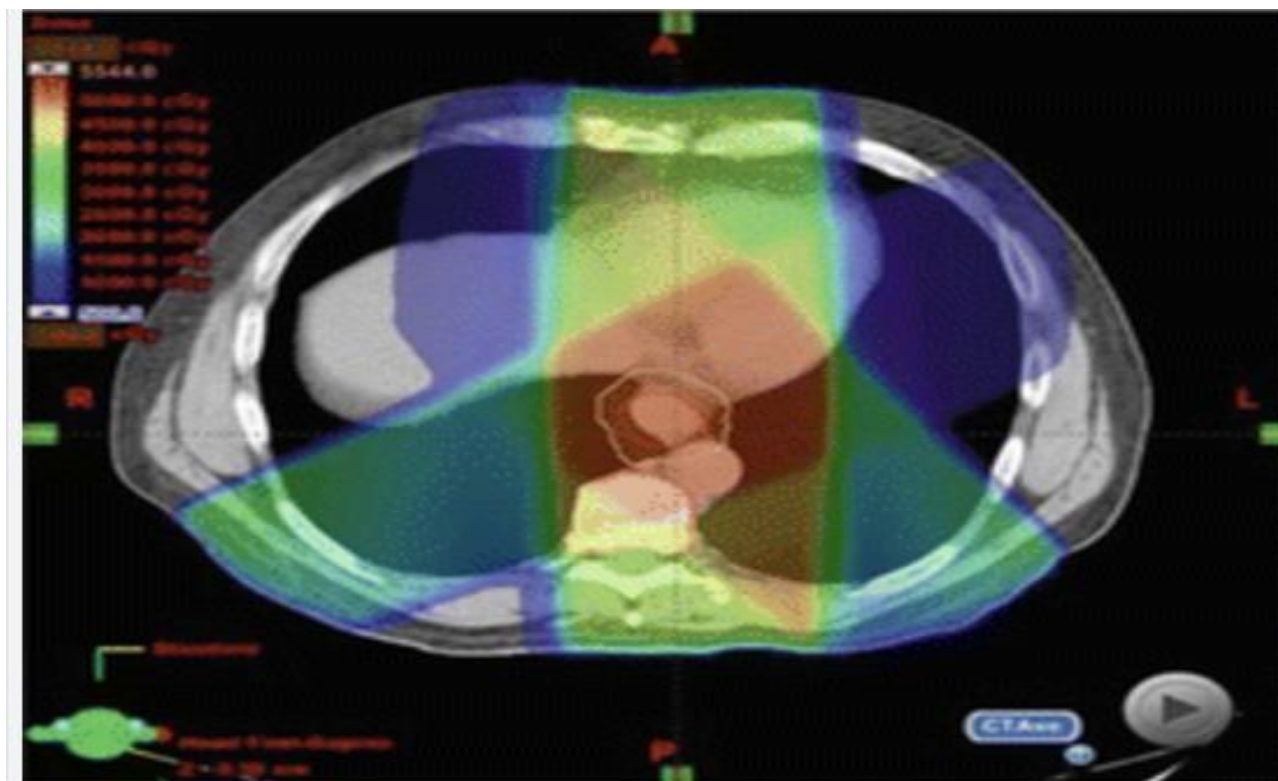


Rycina 1. Przykładowy układ wiązek promieniowania w technice 2D wraz informacją o wartościach marginesów pomiędzy guzem a krawędzią pola w poszczególnych kierunkach dla nowotworu przełyku a) w górnej i b) środkowej części przełyku [6].

Trójwymiarowa radioterapia konformalna

Rozwój rentgenowskiej tomografii komputerowej oraz komputerowych systemów planowania leczenia pozwolił na zastosowanie trójwymiarowej radioterapii konformalnej (3DCRT, ang. 3D Conformal Radiation Therapy). Technika 3DCRT jest to technika napromieniowania, umożliwiająca bardzo precyzyjne dopasowanie kształtu pola terapeutycznego do kształtu guza nowotworu. Dopasowanie to było możliwe dzięki zastosowaniu modyfikatorów rozkładu dawki takich jak: kolimator wielolistkowy (MLC, ang. Multileaf Collimator), kliny mechaniczne lub kliny dynamiczne, czy też osłony indywidualne, jak i wagowanie dawki z poszczególnych wiązek zastosowanych w danym planie leczenia [7].

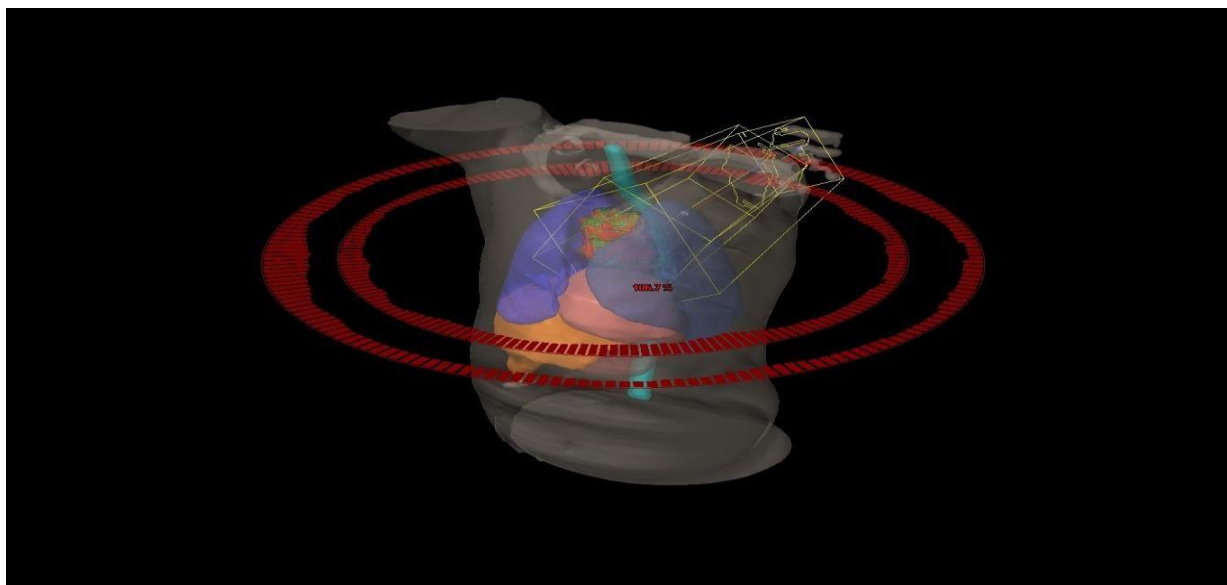
W procesie planowania leczenia w technice 3DCRT stosowano układ trzech wiązek o energii 6 MeV i 20 MeV, składający się z jednej wiązki w płaszczyźnie przód-tył pacjenta (ang. anterior-posterior AP) oraz dwóch skośnych wiązek skierowanych od strony pleców pacjenta. Stosowano również układ czterech wiązek o następujących wartościach kątów głowicy: 0° , 90° , 180° , 270° , gdzie wiązki z kierunku lewo-prawo pacjenta miały mniejszą wagę niż wiązki z kierunku AP/PA, co pozwalało na zredukowanie dawki w płucach. Inny układ czterech wiązek to dwie wiązki z kierunku AP/PA i dwie dodatkowe wiązki skośne od tyłu pacjenta tzw. angle down [4, 8]. Porównując techniki trójpolowe i czteropolowe można stwierdzić, że w technice trójpolowej można było uzyskać niższe dawki w płucach oraz krótszy czas napromieniania pacjenta. Technika czteropolowa umożliwiała uzyskanie lepszego pokrycia planowanej objętości napromienianej (PTV, ang. Planning Target Volume) dawką zadaną oraz uzyskanie bardziej konformalnego rozkładu dawki. Na rycinie 2 przedstawiono przykładowy rozkład dawki na przekroju poprzecznym dla techniki 3DCRT dla czteropolowej (to dwie wiązki z kierunku AP/PA i dwie dodatkowe wiązki skośne od tyłu pacjenta) w leczeniu raka przełyku.



Rycina 2. Rozkład dawki na przekroju poprzecznym dla nowotworu przełyku w techniki 3DCRT czteropolowej (dwie wiązki z kierunku AP/PA i dwie dodatkowe wiązki skośne od tyłu pacjenta) [9].

Techniki dynamiczne

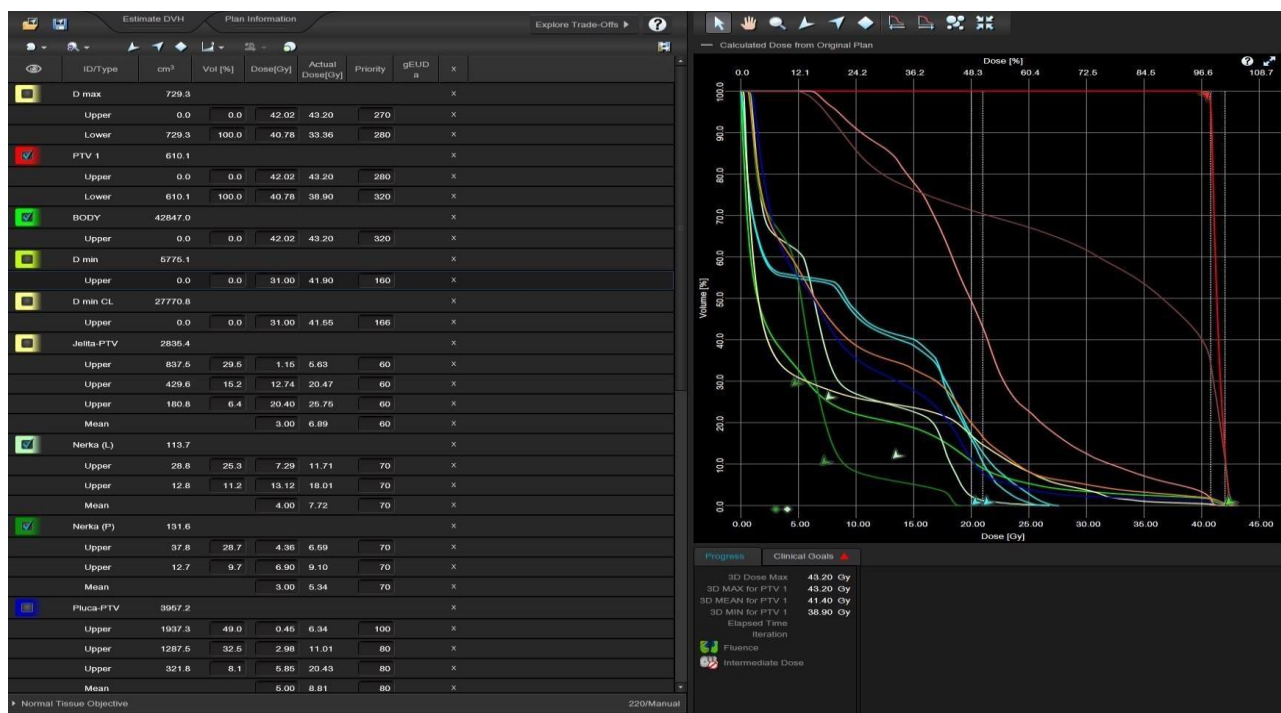
Wraz z rozwojem technologicznym zaczęto wykonywać czterowymiarową tomografię komputerową (4DCT, ang. Four-Dimensional Computed Tomography) uwzględniającą ruchomość oddechową pacjenta, co miało ogromne znaczenie dla pacjentów z nowotworem przełyku w odcinku piersiowym przełyku. Na uzyskanych skanach 4DCT oraz skanach dodatkowych z badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. Positron Emission Tomography) wyznaczono kontur guza (GTV, ang. Gross Target Volume). Obrysowano również następujące narządy krytyczne (OARs, ang. Organs at risk), do których należały: płuca, serce, rdzeń kręgowy, kanał rdzenia kręgowego, wątroba, żołądek. Duży wpływ na rozwój technik dynamicznych miał rozwój systemów komputerowych do planowania leczenia, co umożliwiło zastosowanie nowocześniejszej radioterapii z modulacją intensywności wiązki (IMRT, ang. Intensity- Modulated Radiation Therapy). Technika IMRT polegała na dostarczaniu kilku wiązek, dla których intensywność wiązki jest modulowana za pomocą ruchów listków kolimatora MLC [10, 11]. Przykładowy układ wiązek terapeutycznych dla techniki IMRT raka przełyku przedstawiono na rycinie 3.



Rycina 3. Trójwymiarowa wizualizacja układu wiązek terapeutycznych dla techniki IMRT raka przełyku. [Źródło: materiał własny].

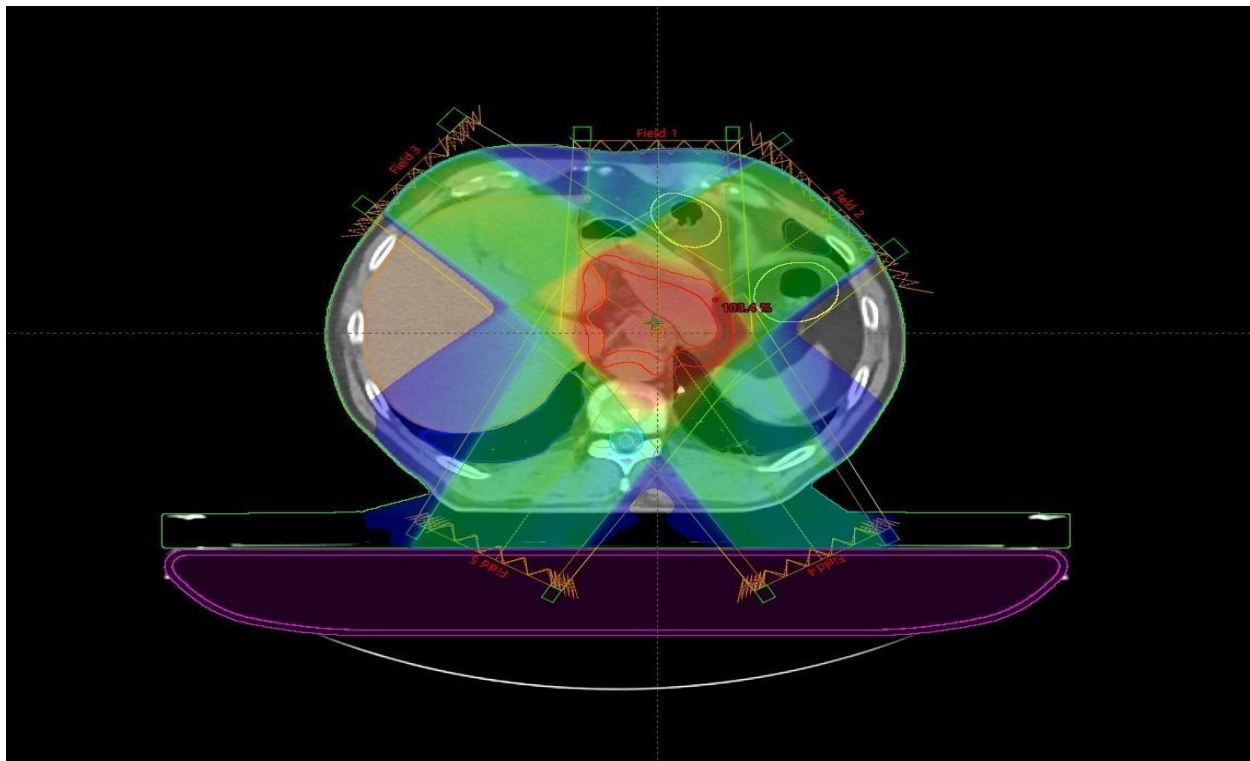
W planie zastosowano 5 lub 7 współpłaszczyznowych wiązek fotonowych o energii 6 MeV. W technice IMRT wykorzystuje się optymalizację opartą o odwrotne planowanie (ang. Inverse Planning), który polega na wprowadzeniu do systemu planowania leczenia wstępnie zdefiniowanej zależności dawka - objętość dla objętości tarczowych oraz narządów krytycznych zgodnie z dawkami tolerancji zawartymi na przykład w raporcie QUANTEC (ang. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) [12, 13].

Na rycinie 4 przedstawiono przykładową wizualizację modułu optymalizacji rozkładu dawki dla techniki IMRT w systemie planowania leczenia Eclipse (Varian, Palo Alto, USA) dla pacjenta z nowotworem przełyku.



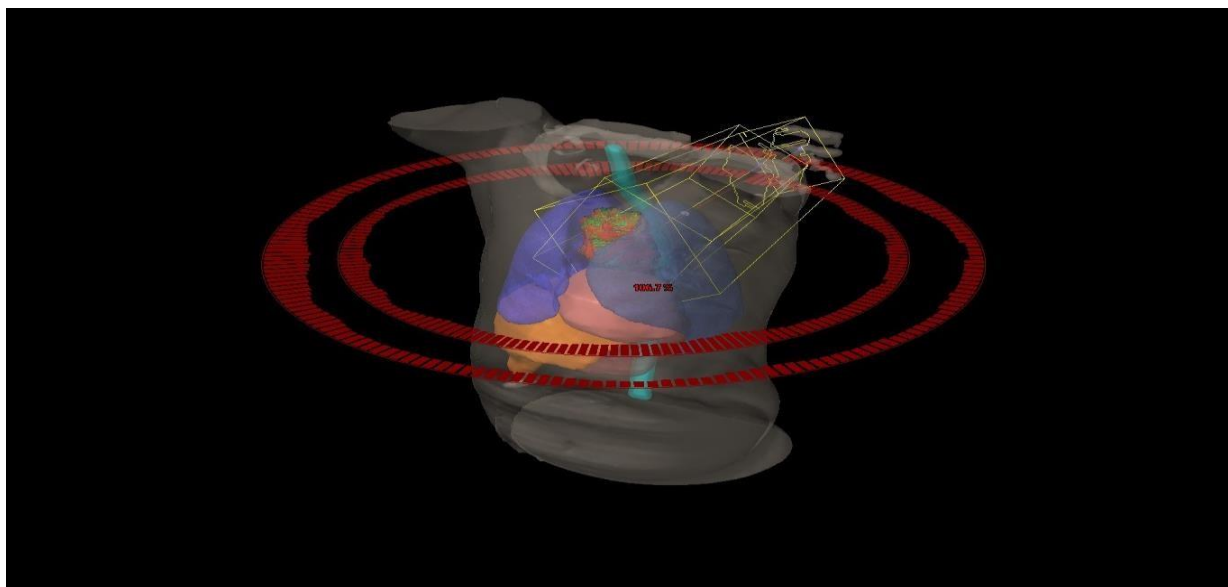
Rycina 4. Przykładową wizualizację modułu optymalizacji rozkładu dawki dla techniki IMRT w systemie planowania leczenia Eclipse (Varian, Palo Alto, USA) dla pacjenta z nowotworem przełyku [Źródło: materiał własny].

Zastosowanie techniki IMRT umożliwiło zminimalizowanie dawki w narządach krytycznych, takich jak serce i płuca oraz uzyskanie lepszego rozkładu dawki w porównaniu do planów leczenia w technice 3DCRT. Przykładowy rozkład dawki dla pacjenta z nowotworem przełyku na przekroju poprzecznym w technice IMRT przedstawiono na rycinie 5.



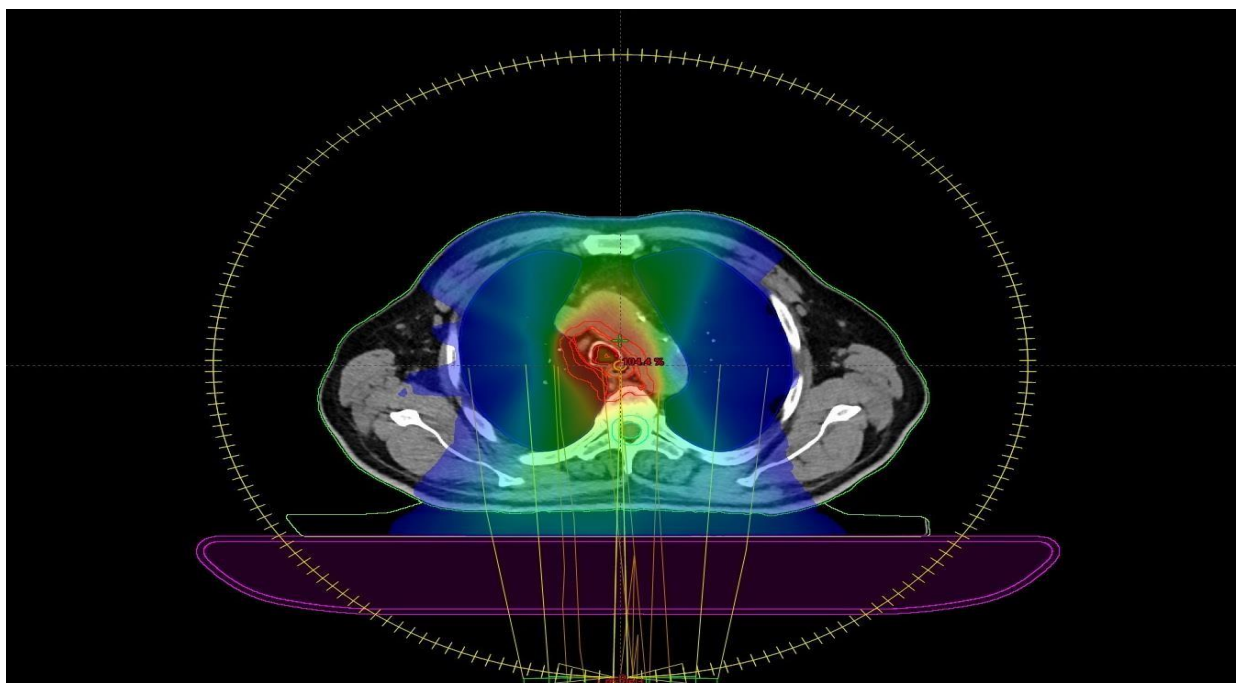
Rycina 5. Rozkład dawki na przekroju poprzecznym rozkład dawki dla pacjenta z nowotworem przełyku na przekroju poprzecznym w technice IMRT [Źródło: materiał własny].

Rozwój technologii akceleratorowych umożliwił wygenerowanie jeszcze bardziej konformalnego rozkładu dawki dzięki połączeniu ruchu listków kolimatora oraz równoczesnemu obrotowi głowicy aparatu terapeutycznego, czyli zastosowaniu techniki obrotowej z modulacją intensywności dawki (VMAT, ang. Volumetric Modulated Arc Therapy). W radioterapii raka przełyku do wykonania planów w technice VMAT wykorzystano dwa pełne łuki (179° - 181° oraz 181° - 179°) z kątem kolimatora 30° i 330° . Na rycinie 6 przedstawiono przykładowy układ wiązek terapeutycznych dla planu leczenia w technice VMAT dla pacjenta z nowotworem przełyku.



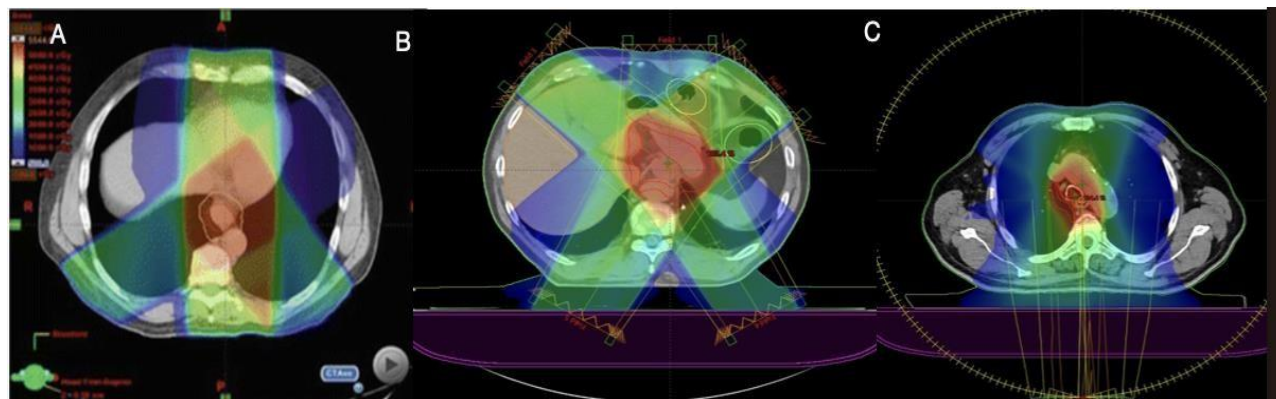
Rycina 6. Układ wiązek terapeutycznych w wizualizacji 3D dla pacjenta z nowotworem przełyku technice VMAT. [Źródło: materiał własny].

Technika VMAT umożliwiała uzyskanie jeszcze lepszego pokrycia PTV dawką zadaną oraz zminimalizowania dawek w narządach krytycznych. Podczas planowania leczenia jednym z podstawowych akceptowanych kryteriów jest spełnienie dawek tolerancji dla narządów krytycznych np. dawki średniej w płucach oraz V5 Gy < 50% (objętość płuc, która może otrzymać dawkę 5 Gy powinna być mniejsza niż 50% całego narządu) [14]. Na rycinie 7 przedstawiono przykładowy rozkład dawki dla techniki VMAT pacjenta z nowotworem przełyku na przekroju poprzecznym. Dodatkowa korzyść z zastosowaniu planu leczenia w technice VMAT to redukcja liczby jednostek monitorowych (MU, ang. Monitor Units) w porównaniu do planu leczenia w technice IMRT [15].



Rycina 7. Rozkład dawki na przekroju poprzecznym dla pacjenta z nowotworem przełyku w technice VMAT [Źródło: materiał własny].

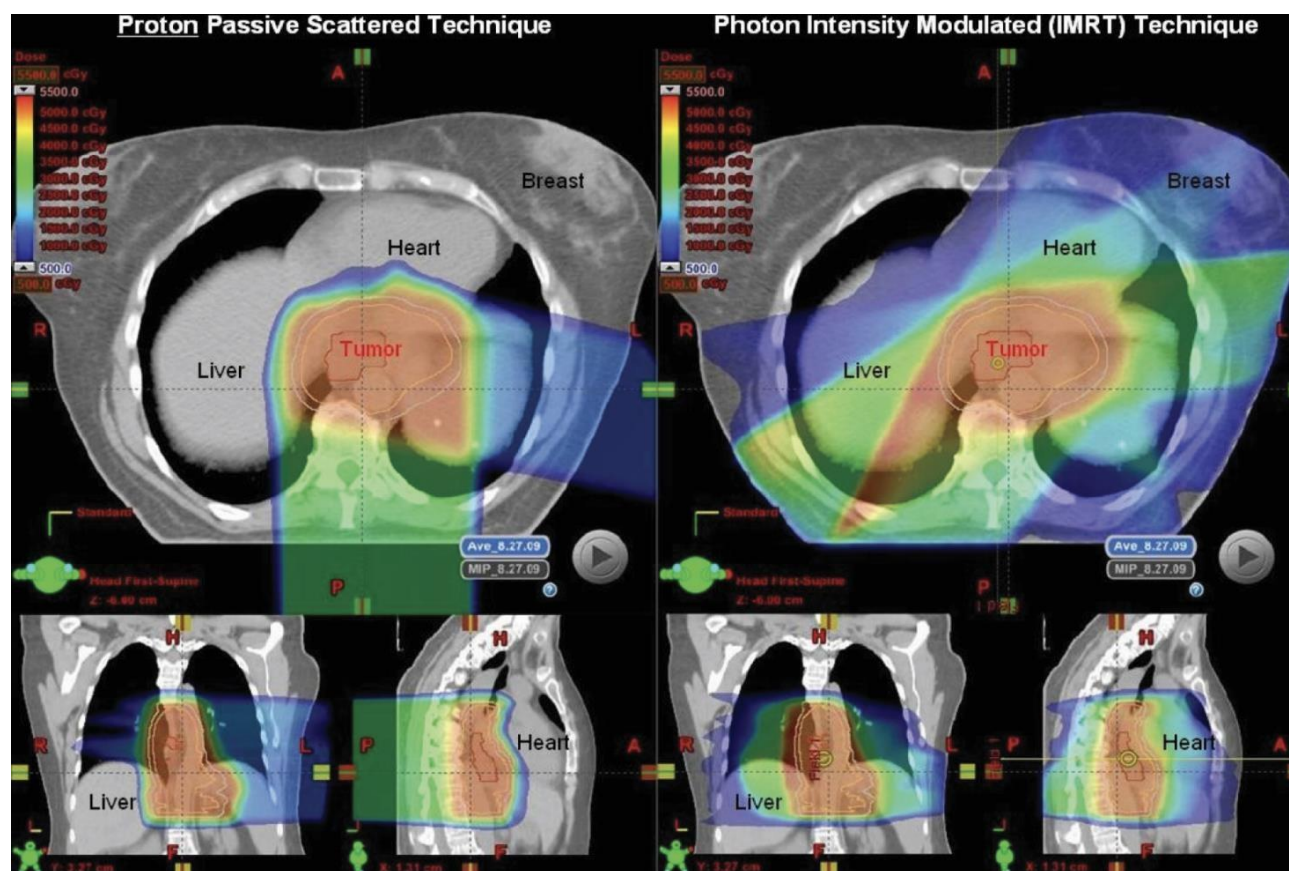
Na rycinie 8 przedstawiono rozkłady dawki na przekroju poprzecznym dla: A) techniki trójwymiarowej radioterapii konformalnej (3DCRT) oraz technik dynamicznych takich jak: B) radioterapii z modulacją intensywności wiązki (IMRT) oraz C) techniki obrotowej z modulacją intensywności dawki (VMAT) dla przykładowego pacjenta z nowotworem przełyku.



Rycinie 8. Rozkład dawki na przekroju poprzecznym dla przykładowego pacjenta z nowotworem przełyku: A) techniki trójwymiarowej radioterapii konformalnej (3DCRT) oraz technik dynamicznych takich jak: B) radioterapii z modulacją intensywności wiązki (IMRT) oraz C) techniki obrotowej z modulacją intensywności dawki (VMAT) [Źródło: materiał własny].

Terapia protonowa

Z ciągłym rozwojem aparatów terapeutycznych oraz technik radioterapii poszukiwane są coraz to lepsze rozwiązania tak, aby zminimalizować dawki w narządach krytycznych. Tradycyjne promieniowanie jonizujące może zwiększać ryzyko krótko- i długoterminowych skutków ubocznych. Dlatego w przypadku raka przełyku, który jest zlokalizowany w okolicach serca i płuc ważne jest zredukowanie dawki pochłoniętej przez narządy krytyczne. Dzięki terapii protonowej, której właściwości fizyczne pozwalają na dostarczenie dawki całkowitej do objętości leczonej ze znacznie niższymi dawkami wejściowymi i wyjściowymi promieniowania przechodzącego przez zdrowe tkanki możemy zmniejszyć ryzyko skutków ubocznych. Zastosowanie terapii protonowej pozwala na zmniejszenie dawki w zdrowych tkankach oraz zwiększenie ochrony narządów krytycznych w pobliżu guza [16, 17]. Na rycinie 9 porównano rozkład dawki w technice IMRT z terapią pasywną wiązkami protonowymi w leczeniu raka przełyku.



Rycina 9. Porównanie rozkładu dawki na przekroju poprzecznym, bocznym i strzałkowym dla nowotworu przełyku w technice IMRT i terapii pasywnej wiązkami protonowymi w leczeniu raka przełyku. Na rycinie można zauważyć różnice w dawce rozproszonej, która jest zdecydowanie większa w technice IMRT [17].

Podsumowanie:

W niniejszym artykule przedstawiono wykorzystywane techniki radioterapii w leczeniu raka przełyku, począwszy od lat 60-tych XX wieku, gdzie stosowano metodę konwencjonalną dwuwymiarową, w której wykorzystywano klisze rentgenowskie, a pole tworzyły dwie przeciwległe wiązki promieniowania AP/PA, aż do innowacyjnych metod leczenia techniką obrotową z modulacją intensywności wiązki VMAT, czy też terapia protonową. Rozwój rentgenowskiej tomografii komputerowej oraz systemu planowania leczenia pozwolił na zastosowanie trójwymiarowej radioterapii konformalnej 3DCRT, która przy pomocy modyfikatorów rozkładu dawki umożliwia dopasowanie kształtu izodoz do kształtu guza, czyli uzyskania jak najbardziej konformalnego rozkładu dawki. Rozwój aparatury umożliwił zastosowanie nowocześniejszej radioterapii z modulacją intensywności wiązki, polegającej na dostarczaniu kilku wiązek, dla których intensywność wiązki jest modulowana za pomocą ruchów listków kolimatora MLC. Obecnie najczęściej wykorzystywaną techniką radioterapii jest technika obrotowa z modulacją intensywności dawki VMAT, umożliwiającą uzyskanie lepszego pokrycia objętości leczonej PTV oraz zminimalizowania dawek w narządach krytycznych. Równocześnie technika VMAT pozwala zredukować liczbę jednostek monitorowych w porównaniu z techniką IMRT. Inną metodą jest zastosowanie terapii protonowej w leczeniu raka przełyku, która pozwoliła na zmniejszenie dawki w zdrowych tkankach w pobliżu guza. Niestety ze względów infrastrukturalnych oraz koszt sprzętu medycznego korzystanie z tej metody jest mocno ograniczone.

Bibliografia

- [1] <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-przelyku-czynniki-ryzyka#page-main-image> [dostęp 23.03.2024]
- [2] Potemski P. Jassem J., Krzakowski M., Nowotwory układu pokarmowego, Gdańsk, Via Medica, 2014, s.100-103
- [3] Kowalczyk M., Piątek M. Imielska- Zdunek D., Oesophageal cancer — case report and literature review, *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 30–33.
- [4] Zhang, B., Mo, Z., Du, W., et al. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral oncology*, 51(11), 1041-1046
- [5] Duress B. T., Tigeneh W., Bogate M., Short-Course 2-Dimensional Radiation Therapy in the Palliative Treatment of Esophageal Cancer in a Developing Country: A Phase II Study, *Radiation Oncology*, 2019, 106(1): 67-72
- [6] Bradley J. D., Mutic S., Technical basis of radiation therapy Berlin, 2008: 511-524
- [7] Malicki J., Śłosarek K., Planowanie leczenia i dozymetria w radioterapii, via Medica, Gdańsk, 2016
- [8] Fenkell L., Kaminsky L., Green S., et al, Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus, *Radiotherapy and Oncol.*, 2008;89(3): 287-291
- [9] Nishmura Y., Komaki R., Intensity-Modulated Radiation Therapy: Clinical Evidence and Techniques, 2015; 301-314
- [10] Benthuyssen L.V., Hales L., Podgorsak M.B., Volumetric modulated arc therapy vs. IMRT for the treatment of distal esophageal cancer, *Medical Dosimetry*, 2011; 36(4): 404-409
- [11] Williams P.C., IMRT: delivery techniques and quality assurance, *the British journal of radiology*, 2003: 76: 766-776
- [12] Śłosarek K., Składowski K., Rembielak A.; Modelacja intensywności wiązki w radioterapii IMRT- opis techniki, *Nowotwory*, 2001; 51
- [13] Bentzen S., Constine L.S., Deasy J.O., Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1; 76(3 Suppl): S3–S9.
- [14] Shah Y., Chen H., Wang H., et al., Investigation of Predictors to Achieve Acceptable Lung Dose in T-Shaped Upper and Middle Esophageal Cancer With IMRT and VMAT, *Front Oncol.*, 2021; 11
- [15] Acharya R., Mahapatra A., Verma H. K, Unveiling Therapeutic Targets for Esophageal Cancer: A Comprehensive Review, *Curr. Oncol.* 2023, 30(11), 9542-9568
- [16] Jethwa K.R., Haddock M. G., Tryggestad H., et al., The emerging role of proton therapy for esophagus cancer, *Gastrointest Oncol* 2020;11(1):144-156
- [17] Lin S. H., The Utility of Proton Beam Therapy with Concurrent Chemotherapy for the Treatment of Esophageal Cancers, *Radiation and Cancers*, 2011, 3,4090-410