



Praca poglądowa/Review paper

Radioterapia śródoperacyjna z wykorzystaniem elektronów (IOERT – Intraoperative Electron Radiation Therapy)

Intraoperative Electron Radiation Therapy (IOERT)

Kinga Graczyk¹, Marta Kruszyna-Mochalska¹, Weronika Kijeska¹

¹Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Metody leczenia, które łączą ze sobą oszczędzającą operację chirurgiczną z radioterapią stały się standardem w leczeniu wczesnych nowotworów. Jednym z przykładów skojarzonego leczenia jest wykonanie radioterapii śródoperacyjnej, którą przeprowadza się w trakcie zabiegu chirurgicznego, gdy pacjent nadal znajduje się pod anestezją w sterylnej sali operacyjnej.

Celem pracy jest omówienie techniki radioterapii śródoperacyjnej wykorzystującej wiązkę elektronów (IOERT) generowaną przez mobilne akceleratory.

Metoda IOERT znajduje swoje zastosowanie w leczeniu nowotworów takich lokalizacji jak: piers, prostata, trzustka, okrężnica i odbytnica. Na podstawie doniesień literaturowych omówione zostało: przebieg procedury, najczęściej stosowane parametry fizyczne oraz wyzwania związane z kontrolą jakości i ochroną radiologiczną personelu.

Abstract

Treatment methods that combine sparing surgery with radiation therapy have become the standard in the treatment of early cancers. One example of combined treatment is intraoperative radiotherapy, which is performed during surgery while the patient is still under anesthesia in a sterile operating room.

The aim of this work is to discuss the technique of intraoperative electron beam radiotherapy (IOERT) generated by mobile accelerators.

The IOERT method is used in the treatment of neoplasms such as: breast, prostate, pancreas, colon and rectum. Based on the literature reports, the following were discussed: the course of the procedure, the most frequently used physical parameters and the challenges related to the quality control and radiological protection of personnel.

Słowa kluczowe: radioterapia śródoperacyjna, mobilne akceleratory, dozymetria in vivo, nowotwory piersi

Keywords: intraoperative radiation therapy, mobile accelerators, in vivo dosimetry, breast cancer

Adres do korespondencji

Kinga Graczyk

Zakład Fizyki Medycznej,

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

Telefon. +48 61 885 05 52

e-mail: kinga.graczyk@wco.pl

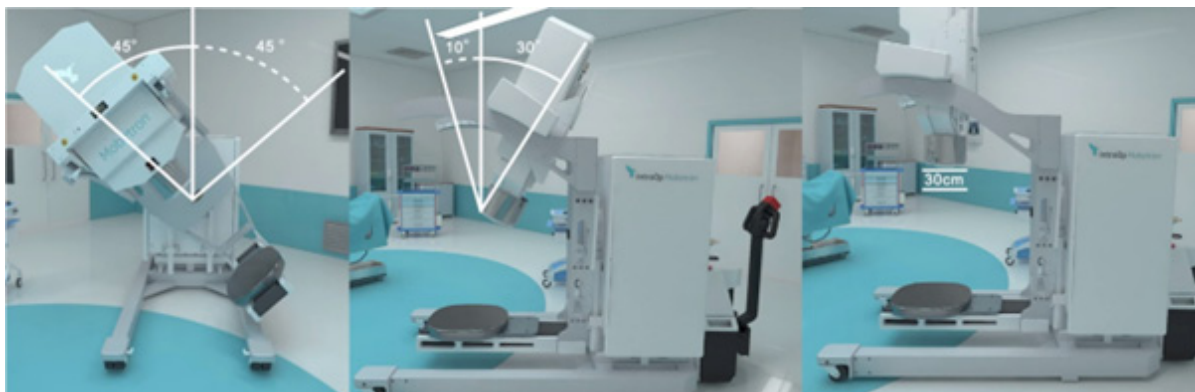
Krótką historia radioterapii śródoperacyjnej

Wykorzystywanie radioterapii śródoperacyjnej w leczeniu nowotworów sięgają początków XX wieku. W ówczesnych czasach napromienianie głęboko położonych struktur jamy brzusznej, jak żołądek czy okrężnica, było utrudnione ze względów technologicznych – między innymi niski efektywny potencjał przyspieszający (energia) używanych wiązek fotonowych. Wobec tego w 1906 roku Carl Beck zapoczątkował metodę, która polegała na zbliżeniu źródła promieniowania jonizującego do narządów wewnętrznych poprzez ich ekspozycję w wyniku operacyjnego otwarcia jamy brzusznej [2]. W kolejnych latach zmodyfikowano tę metodę, gdyż jednorazowe napromienianie poprzedzane było resekcją guza [3]. Otaczające zdrowe tkanki były chronione przed ekspozycją na promieniowanie przy użyciu ołowianych osłon i dodatkowo dzięki zastosowaniu cylindra, który umieszczony był proksymalnie w stosunku do obszaru leczonego, co zapewniało ukierunkowanie i częściowe ukształtowanie wiązki. W latach pięćdziesiątych ubiegłego stulecia kolejnym etapem w rozwijaniu tej techniki było połączenie jej z przeprowadzaną w późniejszym okresie pooperacyjnym teleradioterpią [4]. Zainstalowany na stałe aparat do wykonywania IORT wykorzystywano w szpitalu w Bostonie, gdzie rozpoczęto w latach siedemdziesiątych badania nad wspomaganie teleradioterapii, boostem (uzupełnieniem dawki) wykonywanym śródoperacyjnie. Otrzymane wyniki badań były obiecujące i zachęcały do wykorzystywania tej metody leczenia [5].

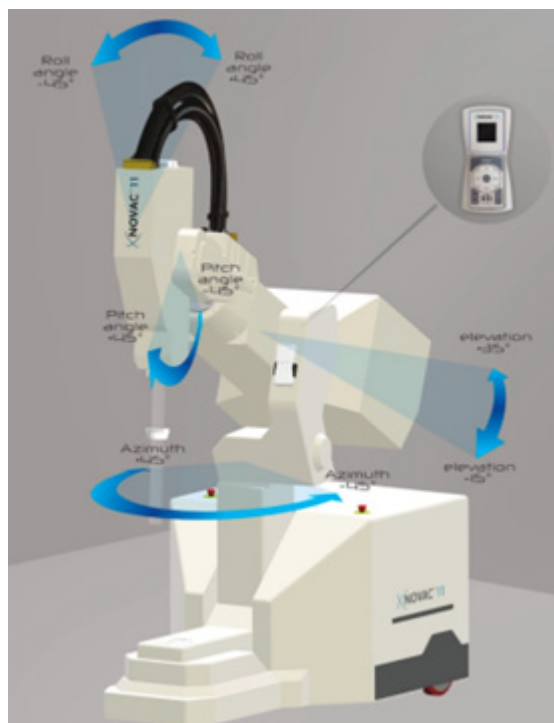
W podobnym czasie zaczęto zastanawiać się nad ideą wykorzystywania w IORT wiązek elektronów o energiach megaelektronowoltowych, ze względu na ich rozkład dawki głębokościowej, który umożliwiał większą niż aparaty ortowoltowe, penetrację tkanek i jednocześnie charakteryzował się szybkim jej spadkiem wraz z głębokością. Pozwalało to na minimalizację ekspozycji na promieniowanie zdrowych tkanek, znajdujących się poza objętością lezoną [6] i rozpoczęło nową erę w radioterapii śródoperacyjnej. Początkowo wykorzystywano w tym celu konwencjonalne akceleratory, a w amerykańskiej firmie Varian (Siemens Healthineers, Palo Alto, USA) tworzono pierwsze dedykowane do IORT aparaty rotacyjne ze specjalnymi stołami, dzięki czemu pacjent nie musiał być transportowany z sali operacyjnej do bunkra terapeutycznego, w którym znajdował się akcelerator, więc wszystko odbywało się w jednym pomieszczeniu, które było odpowiednio osłoniętą salą operacyjną. Koszt takiego przedsięwzięcia był jednak ogromny i nie każda placówka mogła sobie na to pozwolić. Przełom nastąpił w 1997 roku, gdy na rynku pojawił się pierwszy mobilny akcelerator liniowy Novac7 (SIT, Włochy). Z kolei w 1998 roku zaprezentowano prototyp kolejnego mobilnego akceleratora liniowego – Mobetron firmy IntraOp, który charakteryzował się małymi rozmiarami i wyposażony był w wbudowany system ochrony przed promieniowaniem, co znacznie zmniejszyło koszty wprowadzenia do placówki metody radioterapii śródoperacyjnej [7].

Aparatura do IOERT

Narzędziem umożliwiającym przeprowadzenie radioterapii śródoperacyjnej w sali operacyjnej jest mobilny akcelerator liniowy. Przykładem takiej aparatury są: Mobetron 1000 produkowany przez firmę IntraOp (rys. 1), a także Novac11 (rys. 2) – następca Novac7.



Rys. 1. Aparat Mobetron 2000 firmy IntraOp i zakres jego ruchów [8].



Rys. 2. Aparat Novac 11 firmy SIT i zakres jego ruchów [9].

Przykładem systemu do radioterapii śródoperacyjnej jest Mobetron składający się z trzech głównych elementów: konsoli sterującej, która umieszczona jest poza salą operacyjną i umożliwia sterowanie akceleratorem, modulatora zawierającego układy elektroniczne i zasilające akceleratora, co pozwala na generowanie wiązki elektronów, oraz właściwego modułu terapeutycznego (głowicy) z układami sterującymi ruchami i umożliwiającymi dostarczenie promieniowania do objętości tarczowej. Liniowy akcelerator zamontowany jest na ramieniu C i dzięki temu ma możliwość ruchomości w trzech płaszczyznach, co przedstawiono na rysunku 1. Pozwala to na usytuowanie głowicy w odpowiedniej pozycji względem napromnianego obszaru. Podstawa, na której umieszczony jest aparat umożliwia jego mobilność, gdyż zaopatrzona jest w system zwrotnych kół [10].

Akcelerator Novac składa się z konsoli sterującej oraz ruchomej jednostki terapeutycznej zawierającej strukturę przyspieszającą elektrony, połączoną ze źródłem mikrofal i modulatorem za pomocą elastycznego falowodu. Głowica akceleratora charakteryzuje się sześcioma stopniami swobody, a cały system waży mniej niż 650 kg [11, 12]

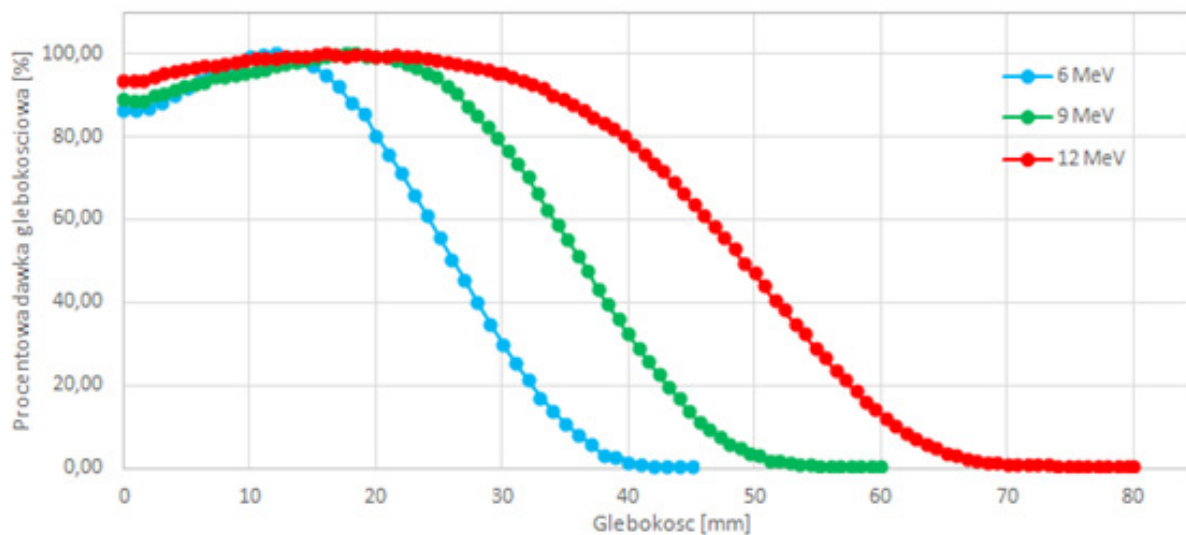
Akceleratory stosowane do IORT są w stanie wygenerować wiązkę promieniowania elektronowego najczęściej o energiach w zakresie od 4 MeV do 12 MeV, dla których przykładowe rozkłady głębokościowe przedstawiono na rysunku 2. Wybór odpowiedniej energii umożliwia dopasowanie głębokości penetracji promieniowania do grubości napromnianej tkanki, tak aby izodozą terapeutyczną objąć wyznaczoną objętość. Dawka promieniowania dostarczana jest z mocą wynoszącą 2,5 Gy/min lub 10 Gy/min dla Mobetronu [13] w zakresie od 4 Gy/min do 30 Gy/min dla Novaca [9].

W celu dostarczenia dawki promieniowania zleconej przez lekarza radioterapeutę i obliczonej przez fizyka medycznego do odpowiedniej objętości, stosuje się specjalne, cylindryczne aplikatory, które modelują kształt i wielkość napromnianego pola, dzięki różnym kątom ścięcia (00, 150, 300, 450) i różnym średnicom (od 3 cm do 10 cm). Różnice w dwuwymiarowym rozkładzie dawki dla aplikatorów o kącie ścięcia 00 i 300 oraz dla aplikatorów o średnicy 4 cm i 10 cm przedstawiono na rysunku 3. Służą one również do oddzielania napromnianego obszaru od otaczających tkanek zdrowych, w związku z tym musi mieć odpowiednią grubość, aby zapobiec przedostaniu się promieniowania poza objętość tarczową [13].

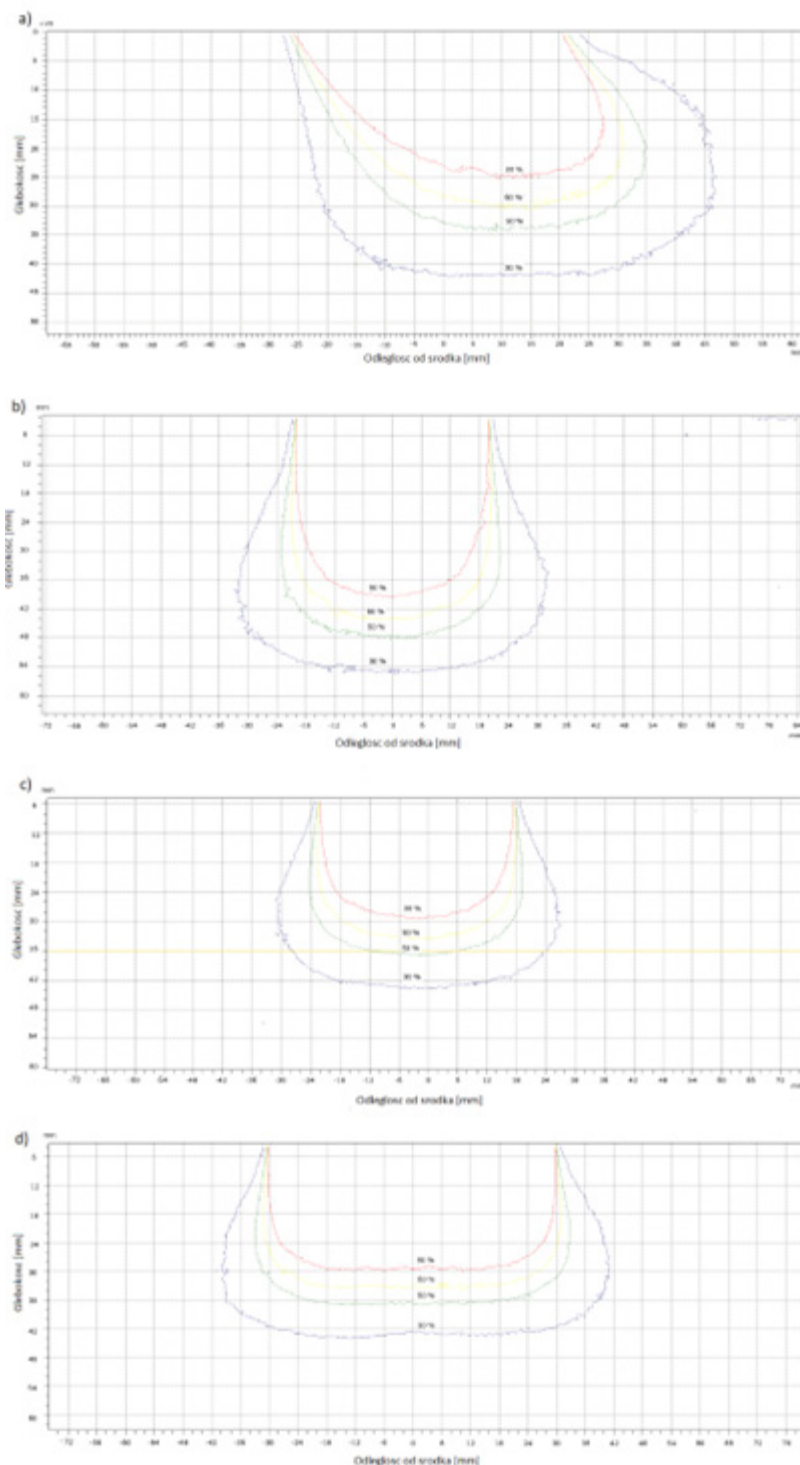
W przypadku akceleratora Mobetron, odpowiednio wysterylizowany i przymocowany do stołu operacyjnego aplikator jest umieszczany przez lekarza chirurga i lekarza radioterapeutę nad tkankami. Następnie, w zależności od przyjętej procedury, fizyk medyczny lub technik elektroradiologii umiejscawiają głowicę akceleratora w odpowiedniej pozycji w stosunku do aplikatora, który pozostaje nieruchomy [14]. Montowanie aplikatora do głowicy akceleracyjnej wykonywane jest z zastosowaniem systemu złożonego z lustra i lasera, który umożliwia odpowiednie usytuowanie względem siebie obu tych elementów poprzez regulację kąta głowicy i jego nachylenia, wysokości oraz dwóch przesunięć w płaszczyźnie poziomej (wzdłużnych i poprzecznych) [10]. Informacje o poszczególnych przesunięciach pokazywana są na wyświetlaczu. Jest to dokowanie bezstykowe (*ang. soft-docking*), czyli głowica akceleratora nie ma kontaktu fizycznego z aplikatorem, a odległość między nimi to około 4 cm. Zaletą tego sposobu dokowania jest między innymi mniejsze ryzyko zranienia pacjenta poprzez mechaniczne ruchy akceleratora, które generują siły nacisku w momencie stykania się z aplikatorem. Jednocześnie zamontowany już w łożu guza aplikator, nie ma możliwości przesunięcia się ze swojej pozycji [13]. Dla Novaca wykorzystuje się połączenie stykowe (*ang. hard-docking*), które cechuje mechaniczne połączenie dwóch części tworzących aplikator. Oznacza to, że należy przesunąć akcelerator nad końcówkę aplikatora, który jest umiejscowiony w łożu po guzie i ostrożnie przymocować jego końcówkę do uchwytu na głowicy bez zmiany pozycji aplikatora [13].

W IOERT dostępne są także bolusy (grubość 0,5 cm lub 1 cm) pasujące do końca dystalnego aplikatora, których zadaniem jest wytworzenie odpowiedniego wzrostu dawki (*build-up*), tak aby warunek objęcia łoża po guzie izodozą terapeutyczną z jednoczesną ochroną tkanek zdrowych znajdujących się poza nią, został spełniony. Bardzo ważne, w przypadku napromieniania obszaru piersi, jest kwestia ochrony narządów krytycznych (serca, płuc). Uzyskuje się to poprzez zastosowanie odpowiednich osłon, które umieszcza się za napromienianym obszarem i zapobiegają one dystrybucji promieniowania w głąb ciała pacjenta. Muszą być one zbudowane z takich materiałów, aby osłabiać wiązkę elektronów i jednocześnie być źródłem niewielkiej ilości promieniowania wstecznego i promieniowania hamowania. Im wyższa liczba atomowa Z materiału osłony, tym wyższa składowa rozpraszania wstecznego, które zostanie w niej wygenerowana, jednak mocniej osłabi ona wiązkę elektronów niż osłona o mniejszej liczbie atomowej Z , która z kolei nie będzie źródłem rozpraszania wstecznego o dużym natężeniu [15]. Wobec tego wykorzystywane są dwuwarstwowe osłony, na przykład aluminiowo-ołowiane [16, 17], z teflonu i stali nierdzewnej [18], z polimetakrylanu metylowego (PMMA) i miedzi [19] lub trójwarstwowe, na przykład krzemowo-aluminiowo-ołowiane [20].

Wybór odpowiedniej energii, aplikatora i bolusa zależy w głównej mierze od aspektów anatomicznych, takich jak grubość napromienianej tkanki i głębokość na jakiej się znajduje, a także jej umiejscowienia względem zdrowych tkanek [21].



Rys. 3. Przykładowe rozkłady procentowej dawki głębokościowej dla energii 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV zmierzone dla aplikatorów o kącie ścięcia 0°, pomiary wykonano za pomocą diodyE (PTW, Freiburg) źródło własne.



Rys. 4. Dwuwymiarowy rozkład dawki dla energii 12 MeV i aplikatorów o średnicy 4 cm i kącie ścięcia 30° (a) i 0° (b) oraz dla aplikatorów o średnicy 4 cm (c) i 6 cm (d) i kąta ścięcia aplikatora 0° dla energii 9 MeV, pomiary wykonano za pomocą dozymetrów filmowych Gafchromic EBT2 (Ashland Inc., Wayne, NJ, USA), [źródło własne].

Parametry fizyczne i techniczne najczęściej wykorzystywane w IOERT

Zgodnie z raportami przedstawionymi przez ISORT w trakcie konferencji Europejskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (*ang. European Society Radiation Oncology – ESTRO*) w 2015 roku [22], najczęściej leczone z użyciem radioterapii śródoperacyjnej, są nowotwory: piersi – 80%, odbytnicy – 8%,

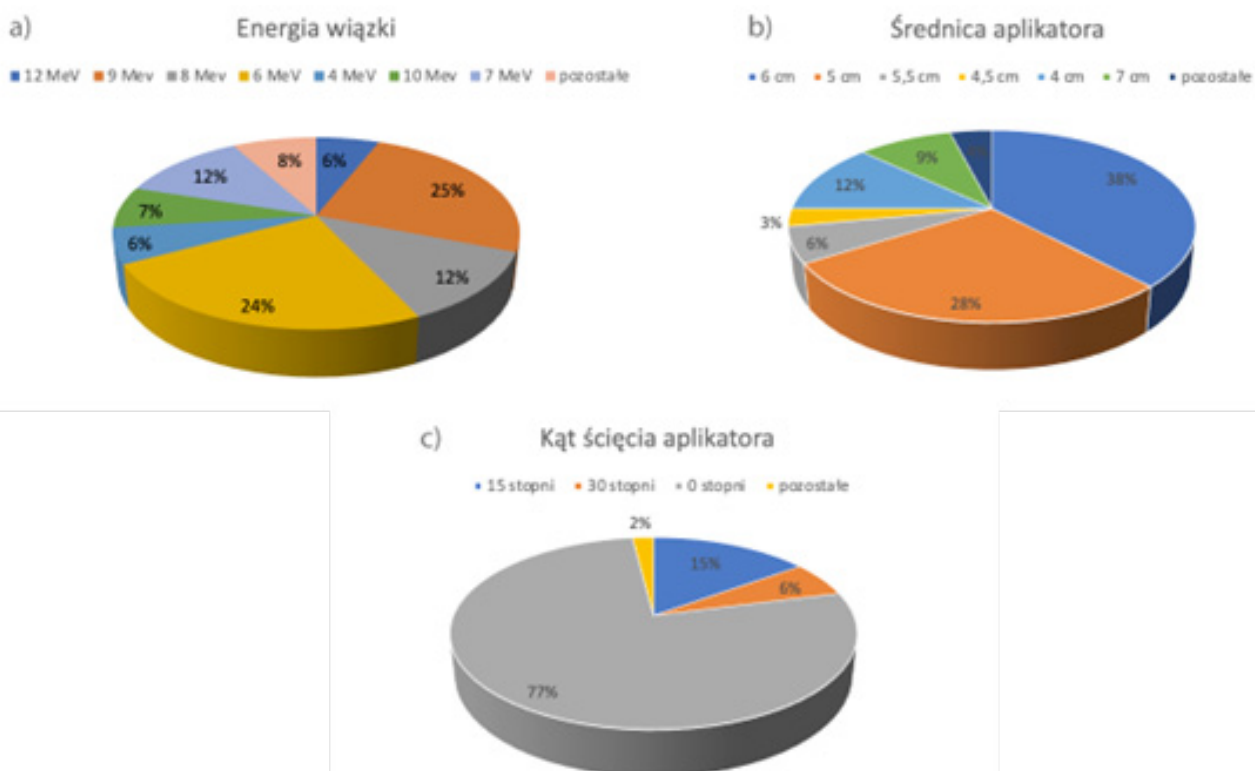
mięśaki tkanek miękkich – 4%, nowotwory prostaty – 2%, trzustki – 1% i inne – 5% (tutaj najwięcej przypadków to obszar przełyku).

W przypadku nowotworów piersi wyróżnione zostały dwie metody napromieniania:

- (1) jedna frakcja wielkości 8 Gy – 12 Gy jako boost na łożę i odpowiedni margines oraz następująca radioterapia całego gruczołu wiązkami zewnętrznymi,
- (2) jedna frakcja o dawce 16 Gy – 21 Gy na łożę i odpowiedni margines – jest to forma metody APBI (*ang. Accelerated Partial Breast Irradiation*), po której nie następuje napromienianie całej piersi.

Na podstawie wykresów przedstawionych przez ISORT (rys. 4) można stwierdzić, iż podczas realizacji procedury radioterapii śródoperacyjnej wiązką elektronową, najczęściej wykorzystywanymi energiami było 9 MeV i 6 MeV, najrzadziej korzystano z wiązek o najwyższej i najniższej energii ze względu na ich rozkład głębokościowy. U ponad połowy pacjentek zdecydowano się na użycie aplikatora o średnicy 6 cm lub 5 cm, a kąt jego ścięcia miał w większości przypadków 0° [22].

Dla pozostałych nowotworów, leczonych z wykorzystaniem radioterapii śródoperacyjnej wiązką elektronów, dane parametrów fizycznych zastosowanych w dla odpowiednich lokalizacji, przedstawiono w tabeli 1 i opracowano je na podstawie danych z 2013 roku udostępnionych przez ISORT [23] oraz zaleceń Europejskiego Stowarzyszenia Radioterapii Onkologicznej [24-26] i powiązanych publikacji naukowych [27-29]. Każdy z opisanych parametrów, wraz z wielkością dawki, która została określona przez lekarza radioterapeutę i fizyka medycznego, ma wpływ na obliczoną liczbę jednostek monitorowych, która ma zostać wygenerowana i podana w miejsce łoży po guzie.



Rys. 5. Częstość wykorzystywania poszczególnych parametrów fizycznych w leczeniu nowotworów piersi z wykorzystaniem radioterapii śródoperacyjnej: a) energia wiązki, b) średnica aplikatora, c) kąt ścięcia aplikatora, źródło danych [22].

Obszar leczony/rodzaj nowotworu	ISIORT				ESTRO/ACROP i inne			
	Dawka	Energia	Średnica aplikatora	Kąt ścięcia aplikatora	Dawka	Energia	Średnica aplikatora	Kąt ścięcia aplikatora
rectum	od 5 Gy do 21,6 Gy - 12,5 Gy (33% przypadków), 10 Gy (27% przypadków)	12 MeV (33% przypadków), 15 MeV (30% przypadków)	6 cm (33% przypadków), 5 cm (8% przypadków)	45 stopni (83% przypadków)	od 10 Gy do 15 Gy	8 MeV do 12 MeV	od 4 cm do 20 cm	30 stopni, 45 stopni
mięśniaki	od 5 Gy do 25 Gy - 10 Gy (44% przypadków), 12,5 Gy (36% przypadków)	od 6 MeV do 12 MeV	12 cm - 15 cm (26,5% przypadków), 4 cm - 6 cm (17,8% przypadków)	30 stopni (43% przypadków), 15 stopni (26% przypadków)	od 10 Gy do 20 Gy	6 MeV do 12 MeV (mediana 8 Gy)	od 5 cm do 9 cm (mediana 8 cm)	-
prostate	boost: 8 Gy - 15 Gy, pojedyncza frakcja: 18 Gy - 21 Gy	9 MeV (43% przypadków), 12 MeV (40% przypadków)	od 4 cm do 6 cm	30 stopni (80% przypadków)	pojedyncza frakcja: 25 Gy lub 30 Gy	od 9 MeV do 20 MeV	od 4 cm do 6 cm	30 stopni, 45 stopni
trzustka	7.5 Gy - 21 Gy	od 8 MeV do 18 MeV	od 6 cm do 9 cm	15 stopni lub 30 stopni (48% przypadków)	od 15 Gy do 20 Gy	12 MeV	od 5 cm do 9 cm	od 0 stopni do 30 stopni

Tabela 1. Dane szczegółowe dotyczące aspektów technicznych leczenia nowotworów rectum, trzustki, prostaty i mięsaków, metodą napromieniania śródoperacyjnego wiązką elektronową, źródło danych [23-29].

Kontrola jakości

Niezbędna w celu prawidłowego i bezpiecznego przeprowadzania leczenia z zastosowaniem radioterapii śródoperacyjnej jest kontrola jakości, której wykonywanie jest zalecane przez Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12.11.2015 w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [30]. Po wykonaniu testów akceptacyjnych i uruchomieniu akceleratora wymagany jest pomiar danych, które posłużą do przyszłego przygotowania planów napromieniania pacjentów.

W związku z tym, iż mobilne akceleratory liniowe różnią się w pewnych aspektach od konwencjonalnych akceleratorów – np. brak izocentrum, stosowanie dedykowanych aplikatorów, brak centratorów laserowych czy symulacji pola świetlnego - część rekomendowanych testów jest niemożliwa do wykonania lub musi zostać wykonana w inny sposób, który wymaga od fizyków medycznych mniej konwencjonalnego podejścia do kwestii kontroli jakości i odpowiedniego przygotowania. Ze względu na brak polskiego rozporządzenia dotyczącego konkretnie akceleratorów do radioterapii śródoperacyjnej, prawo dopuszcza wykorzystanie rekomendacji producenta lub norm europejskich lub innych sprawdzonych metod pomiarowych. W Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Fizyki Medycznej dotyczących kontroli jakości w radioterapii śródoperacyjnej promieniowaniem elektronowym (IOERT) za pomocą mobilnych akceleratorów, wyszczególniono listę i sposób przeprowadzania testów odbiorczych i środowiskowych, a także testów eksploatacyjnych zalecanych przez autorów [14]. Kompendium wiedzy dotyczącej dozymetrii aparatury i kontroli jakości w elektronowych akceleratorach liniowych do radioterapii śródoperacyjnej jest raport nr 72 Amerykańskiego Stowarzyszenia Fizyki Medycznej (*ang. American Association of Physicists in Medicine - AAPM*) [31] i w raporcie Instytutu Zdrowia Włoch (wł. Istituto Superiore di Sanita - ISS) [32].

Dozymetria in-vivo

Celem radioterapii jest bezpieczne, dokładne i skuteczne dostarczenie dawki promieniowania jonizującego do różnego rodzaju zmian nowotworowych w celach terapeutycznych. Może się zdarzyć, iż leczenie nie będzie przeprowadzane optymalnie, na przykład w związku z błędem ludzkim lub błędem systemowym obejmującym jeden z parametrów napromieniania. W celu wykrycia tych nieprawidłowości i ich rozwiązania, wprowadzone zostały odpowiednie procedury kontroli jakości, które powinny weryfikować poprawność

ścieżki leczenia pacjenta i umożliwić jej ewentualną poprawę przed ostateczną decyzją o rozpoczęciu terapii. Jednym z ostatnich aspektów kontroli jakości jest adekwatna weryfikacja planu leczenia, która zazwyczaj przeprowadzana jest przy użyciu odpowiednich detektorów i fantomów oraz niezależnych systemów planowania leczenia [33].

Wykorzystywanym sposobem oceny różnicy pomiędzy dawką zaplanowaną, a otrzymaną przez pacjenta, a także metodą wykrycia poważnych błędów w trakcie leczenia, jest między innymi dozymetria in-vivo. Wykonywana jest bezpośrednio w trakcie sesji terapeutycznej. W celu jej wykonania w teleradioterapii używa się na przykład diod, detektorów półprzewodnikowych typu MOSFET, elektronicznego cyfrowego detektora obrazowego (EPID) lub filmów radiochromowych czy detektorów termoluminescencyjnych [34].

W przypadku radioterapii śródoperacyjnej plan leczenia przygotowany jest bezpośrednio po ocenie przez lekarzy chirurgów i radioterapeutów sytuacji terapeutycznej i nie bazuje on na zebranych przekrojach tomograficznych jak w przypadku klasycznej radioterapii, dodatkowo w przypadku APBI dawka około 20 Gy zdeponowana jest w jednej frakcji. Ze względu na brak możliwości weryfikacji planu leczenia pacjenta przed jego napromienianiem, dostępną opcją jest dozymetria in-vivo. Generalnie w literaturze dostępne są badania opierające się na pomiarach w punkcie (detektor umieszczony w polu promieniowania najczęściej pod napromienianą tkanką) lub określanie rozkładów 2D najczęściej pod osłoną lub napromienianą objętością za pomocą detektorów filmowych. W swojej pracy Anna Petoukhova i współautorzy [35] za cel obrali sobie pomiar dawki in-vivo w tkance piersi, a także za osłoną ochronną, wykorzystując do tego detektory półprzewodnikowe typu MOSFET i filmy GAFCHROMIC. W ten sposób oceniali poziom dawki w metodzie leczenia APBI dla narządów krytycznych (OAR) i objętości tarczowej, a także prawidłowość umiejscowienia osłony. Autorzy pracy donoszą o zgodności wyników uzyskanych obiema metodami, a także zgodności z rezultatami opisanymi w innych publikacjach [36], [37]. Dawka zmierzona detektorami MOSFET pod bolusem w tkance piersiowej pokrywa się z dawką oczekiwaną na poziomie $1,7\% \pm 3,7\%$. Dawka za napromienianym obszarem określona za pomocą filmów osiągnęła zakres $0,7\% \pm 3,7\%$ dawki oczekiwanej. W przypadku obu metod dawka podawana na narządy krytyczne – ścianę klatki piersiowej, płuca i serce u pacjentek z rakiem piersi była mniejsza niż 2,5 Gy nawet dla zastosowanej wiązki 12 MeV, gdy zadana dawka na objętość tarczową wynosiła 23.33 Gy. Dodatkowym pozytywnym aspektem opisywanym przez autorów jest ulepszenie procedury APBI poprzez ustandaryzowanie używanych grubości osłon i uświadomienie lekarzy chirurgów o możliwości przesunięcia osłony, co uwidocznione było na filmach GAFCHROMIC. W związku z tym zdecydowano o użyciu właśnie tej metody dozymetrii in-vivo, mimo iż jest to metoda pasywna. Dodatkowym jej atutem jest możliwość używania filmów na różnych głębokościach, a także możliwość oceny jednorodności dawki w większym obszarze i łatwość w pozycjonowaniu w porównaniu do detektorów typu MOSFET.

Należy jednak pamiętać, iż każda z metod dozymetrii in-vivo ma swoje wady i zalety w różnych sytuacjach klinicznych, więc jej dobór powinien być odpowiednio przemyślany i oparty na obecnej wiedzy oraz doświadczeniu fizyków medycznych, którzy ją przeprowadzają. Dozymetria in-vivo jest pomocnym narzędziem nie tylko do weryfikacji samej dawki oraz zaplanowanej liczby jednostek monitorowych, ale także pozwala na udoskonalenie techniki przeprowadzanej radioterapii śródoperacyjnej.

Ochrona radiologiczna

Istnieje kilka aspektów, które pozwalają na to, aby procedura napromieniania śródoperacyjnego mogła być przeprowadzana w nieosłoniętej sali operacyjnej i nadal była bezpieczna dla osób znajdujących się poza nią w trakcie jej realizacji. W związku ze zanieczyszczeniem neutronowym, które następuje w wyniku oddziaływania ośrodkiem, promieniowania elektronowego o energiach wyższych niż 8-10 MeV, przeprowadzono pomiary dawek pochodzących z tego źródła. Wykazano, iż są one znacznie mniejsze dla akceleratorów IORT niż dla konwencjonalnych akceleratorów, wobec czego nie jest wymagana dodatkowa ochrona radiologiczna [38]. W praktyce klinicznej nie wykorzystuje się jednak wyższych wartości energii wiązek od 12 MeV, między innymi ze względu na promieniowanie neutronowe. Dodatkowo zasięg wytwarzanych rozproszonych elektronów jest na tyle mały, że konwencjonalne materiały ścienne pozwalają

na wyeliminowanie potencjalnego zagrożenia radiacyjnego poza salą [39] lub stosuje się dodatkowe wzmocnienia ścian i stropu bądź system osłon ruchomych.

Z kolei zanieczyszczenie fotonami dla najbardziej energetycznej wiązki stanowi około 2%. Głównym źródłem mierzonej dawki poza polem terapeutycznym, nie są rozproszenia powstające w ciele pacjenta czy w aplikatorze. W konwencjonalnych akceleratorach jest nim głowica i następujący w jej obszarze przeciek, który powstaje ze względu na zastosowanie magnesu zginającego wiązkę. Dla przykładu, w akceleratorze Mobetron zrezygnowano z jego wykorzystania i zastosowano dwa współliniowe akceleratory pracujące w paśmie X o długości fali 3 cm i częstotliwości 10 GHz. Dodatkowo po przeciwnej stronie do źródła promieniowania zainstalowano ogranicznik promieniowania (*ang. beamstopper*) [40].

Wnioski i podsumowanie

Ze względu na to, iż radioterapia śródoperacyjna jest wysokospecjalistyczną procedurą interdyscyplinarną, to jej powodzenie zależy od grupy współpracujących ze sobą lekarzy chirurgów, radioterapeutów, anestezjologów, fizyków medycznych, histopatologów i pielęgniarek.

Możliwości użycia różnych energii promieniowania i akcesoriów (aplikatory, bolusy, osłony) pozwalają na odpowiednie dopasowanie rozkładu dawki do leczonego obszaru. Aplikatory i bolusy dają możliwość zrezygnowania w wielu przypadkach z energii promieniowania o wartości 4 MeV. Niska energia powoduje deponowanie dawki promieniowania na małej głębokości i na małym odcinku, co potencjalnie może skutkować niedopromienieniem, także w pierwszych warstwach tkanki/na powierzchni. Z kolei promieniowanie o energii 12 MeV charakteryzuje się procentową dawką na głębokość o maksimum na zdecydowanie większej głębokości i większym odcinku. W związku z tym zastosowanie wiązki o tak dużej energii, celem objęcia izodozą 90% małej zmiany, będzie bardzo problematyczne i czasami nie do wykonania. Dodatkowo niewielka liczba zmian osiąga rozmiary na tyle duże, aby napromieniania tkanka miała grubość odpowiednią, by użyć promieniowania o energii 12 MeV.

Jako zalety radioterapii śródoperacyjnej są wymieniane:

- (1) precyzyjna lokalizacja objętości napromienianej i małe ryzyko popełnienia błędu geograficznego,
- (2) zminimalizowana ekspozycja na promieniowanie tkanek zdrowych, które są fizycznie odsuwane od obszaru napromienianego i ochraniane odpowiednimi osłonami,
- (3) możliwość zwiększenia podanej dawki w stosunku do konwencjonalnej radioterapii, z jednoczesną minimalizacją powikłań w tkankach zdrowych,
- (4) możliwość napromieniania objętości, których napromienianie wiązkami zewnętrznymi jest niemożliwe,
- (5) krótszy czas leczenia.

Dający dobre perspektywy na przyszłość jest fakt, iż rozwój w dziedzinie leczenia nowotworów jest bardzo dynamiczny oraz to, iż coraz większa część społeczeństwa jest świadoma, iż profilaktyka jest bardzo ważna. Wcześniej wykryte zmiany oznaczają lepsze rokowania i więcej możliwości leczenia, np. z użyciem radioterapii śródoperacyjnej.

Bibliografia

- [1] Christiansen P, Carstensen SL, Ejlersen B, et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival-a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol.* 2018;57(1):19-25.
- [2] Beck C. On external Roentgen treatment of internal structures eventration treatment. *N. Y. Med. Journal.* 89, 621-622 1909.
- [3] Schumann EA: Direct intra-abdominal radiation in advanced pel- vic carcinoma. *Am J Obst Gyn.*1933; 26:260-263.

- [4] Fairchild GC, Shorter A. Irradiation of gastric cancer. *Br J Radiol.* 1947;20(240):511-522.
- [5] Rich TA, Cady B, McDermott WV, Kase KR, Chaffey JT, Hellman S. Orthovoltage intraoperative radiotherapy: a new look at an old idea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984;10(10):1957-1965.
- [6] Abe M, Yabumoto E, Takahashi M, Tobe T, Mori K. Intraoperative radiotherapy of gastric cancer. *Cancer.* 1974;34(6):2034-2041.
- [7] Vaeth JM, Nomura Y. Intraoperative Radiation Therapy in the Treatment of Cancer. *Front Radiat Ther Oncol.* 1997; 31:65-70.
- [8] Mobetron® - Intraoperative Electron Radiation Therapy (IORT) - <https://www.youtube.com/watch?v=feRZTT-eQ-A&t=47s>. Dostęp na 21.11. 2022 r.
- [9] Electron beam intraoperative radiation therapy system NOVAC 11 - <https://pdf.medicalexpo.com/pdf/sit-sordina-iort-technologies/novac/126721-212491.html#open92086>. Dostęp na 21.11. 2022 r.
- [10] Beddar AS, Krishnan S. Intraoperative radiotherapy using a mobile electron LINAC: a retroperitoneal sarcoma case. *J Appl Clin Med Phys.* 2005;6(3):95-107.
- [11] Pimpinella M, Mihailescu D, Guerra AS, Laitano RF. Dosimetric characteristics of electron beams produced by a mobile accelerator for IORT. *Phys Med Biol.* 2007;52:6197-6214.
- [12] Fantini M, Santoni F, Soriani A, Creton G, Benassi M, Begnozzi L. IORT Novac7: a new linear accelerator for electron beam therapy. *Front Radiat Ther Oncol.* 1997;31:54-59.
- [13] Hensley FW. Present state and issues in IORT Physics. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):37.
- [14] Kruszyna-Mochalska M, Bijok M, Pawałowski B, Misiarz A, Kosiski K, Praczk J, Malicki J, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Fizyki Medycznej dotyczące kontroli jakości w radioterapii śródoperacyjnej promieniowaniem elektronowym (IOERT) za pomocą mobilnych akceleratorów. *Inżynier i Fizyk Medyczny.* 2019;8(1):7-25.
- [15] Alhamada H, Simon S, Philippson C, et al. Monte Carlo dose calculations of shielding disks with different material combinations in intraoperative electron radiation therapy (IOERT). *Cancer Radiother.* 2020;24(2):128-134.
- [16] Martigniano A, Menegotti L, Veronesi A. Monte Carlo investigation of breast intraoperative radiation therapy with metal attenuator plates. *Med Phys.* 2007;34:4578-84.
- [17] Neto AJD, Haddad CMK, Pelosi EL, Zevallos-Chavez JY, Yoriyaz H, Siqueira PDTD. Monte Carlo simulation as an auxiliary tool for electron beam quality specification for intra-operative radiotherapy. *Braz J Phys* 2005;35:801-4.
- [18] Pentiricci A, Paolucci M, Rossi G, DiLorenzo R, Felici G, Ciccotelli A. Two shielding protection disks systems in breast intraoperative irradiation. *Phys Med* 2016;32:321-35.
- [19] Severgnini M, de Denaro M, Bortul M, Vidali C, Beorchia A. In vivo dosimetry and shielding disk alignment verification by EBT3 GAFCHROMIC film in breast IOERT treatment. *J Appl Clin Med Phys* 2014;16:5065.
- [20] Hanna S, Barros A, Andrade F, Bevilacqua JLB, Roberto MP, Josa P, et al. Intraoperative Radiation Therapy in Early Breast Cancer Using a Linear Accelerator Outside of the Operative Suite: An "Image-Guided" Approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:1015-23.
- [21] Wootton LS, Meyer J, Kim E, Phillips M. Commissioning, clinical implementation, and performance of the Mobetron 2000 for intraoperative radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2017;18(1):230-242.
- [22] Krengli M, Sedlmayer F, Calvo F, Wenz F, Alessandro M, Mazzarotto R, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) in breast cancer: analysis of 7,054 cases from ISIOR database. http://www.isiort.org/fileadmin/userdaten/dokumente/Krengli_ISIOR_2015_pooled_analysis__modalità_compatibilità_.pdf. Dostęp na 21.11.2022 r.
- [23] Krengli M, Sedlmayer F, Calvo F, Sperk E, Pisani C, Sole CV. ISIOR pooled analysis 2013 update: Clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. *Transl Cancer Res.* 2014;3:48-58.
- [24] Calvo FA, Sole CV, Rutten HJ, et al. ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in locally recurrent rectal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020;24:41-48.
- [25] Roeder F, Morillo V, Saleh-Ebrahimi L, Calvo FA, Poortmans P, Ferrer Albiach C. Intraoperative radiation therapy (IORT) for soft tissue sarcoma - ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations. *Radiother Oncol.* 2020;150:293-302.
- [26] Calvo FA, Krengli M, Asencio JM, et al. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for

- intraoperative radiation therapy in unresected pancreatic cancer. *Radiother Oncol.* 2020;148:57-64.
- [27] Holman FA, Bosman SJ, Haddock MG, et al. Results of a pooled analysis of IOERT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer: Results of 565 patients of two major treatment centres. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(1):107-117.
- [28] Roeder F, Ulrich A, Habl G, et al. Clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. *BMC Cancer.* 2014;14:617.
- [29] Kanda T, Fukuda S, Fukui N, et al. Favorable outcome of intraoperative radiotherapy to the primary site in patients with metastatic prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(4):764-772.
- [30] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12.11.2015 w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, załącznik 6 (Dz. U. z 2015 r.).
- [31] Almond PR, Biggs PJ, Coursey BM, et al. AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams. *Med Phys.* 1999;26(9):1847-1870.
- [32] Stefano Andreoli, Antonella Ciabattoni, Cinzia De Angelis, Maria Cristina Leonardi, Loris Menegotti, Maria Pimpinella, Antonella Rosi. Assicurazione di qualità nella radioterapia intraoperatoria. Aggiornamento del Rapporto ISTISAN 03/1. 2021. ISS.
- [33] Agazaryan N, Solberg TD, DeMarco JJ. Patient specific quality assurance for the delivery of intensity modulated radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2003;4(1):40-50.
- [34] Mijnheer B, Beddar S, Izewska J, Reft C. In vivo dosimetry in external beam radiotherapy. *Med Phys.* 2013;40(7):070903.
- [35] Petoukhova A, Rüssel I, Nijst-Brouwers J, et al. In vivo dosimetry with MOSFETs and GAFCHROMIC films during electron IORT for Accelerated Partial Breast Irradiation. *Phys Med.* 2017;44:26-33.
- [36] Consorti R, Petrucci A, Fortunato F, Soriani A, Marzi S, Iaccarino G, et al. In vivo dosimetry with MOSFETs: dosimetric characterization and first clinical results in intraoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:952-60.
- [37] Ciocca M, Piazzini V, Lazzari R, Vavassori A, Luini A, Veronesi P, et al. Real-time in vivo dosimetry using micro-MOSFET detectors during intraoperative electron beam radiation therapy in early-stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2006;78:213-6.
- [38] Soriani A, Felici G, Fantini M, Paolucci M, Borla O, Evangelisti G, Benassi M, Strigari L. Radiation protection measurements around a 12 MeV mobile dedicated IORT accelerator. *Med Phys.* 2010;37:995-1003.
- [39] Daves JL, Mills MD. Shielding assessment of a mobile electron accelerator for intraoperative radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2001;2(3):165-173.
- [40] Wootton LS, Meyer J, Kim E, Phillips M. Commissioning, clinical implementation, and performance of the Mobetron 2000 for intraoperative radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2017;18(1):230-242.