

## Intenzitetno modularno obsevanje (IMRT) zdaj tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani

Primož Strojani, Tomaž Verk in Rihard Hudej

### Povzetek

Intenzitetno modularno obsevanje (angl. Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT) je sodobna obsevalna tehnika, ki nadvse domiselno združuje dosežke sodobne računalniške tehnologije in industrijske rešitve s področja radioterapevtskih naprav. V primerjavi s konvencionalnimi obsevalnimi tehnikami lahko z IMRT dosežemo pomembno izboljšanje razporeditve doze v obsevanem tkivu. Ta se kaže v večji konformnosti, ki jo hkrati dopolnjuje strm gradient doze na robu tarčnega volumna. To omogoča bolj usmerjeno obsevanje tarče in manjšo sevalno obremenitev zdravih tkiv v njeni okolici, kar zmanjšuje verjetnost pojavljanja in resnost neželenih stranskih učinkov obsevanja.

V prispevku so opisane osnovne značilnosti tehnike IMRT in razlike glede na konvencionalne obsevalne tehnike, slabosti oz. nevarnosti, ki spremljajo IMRT in na katere je treba biti pozoren pri njeni implementaciji, postopek priprave in izvedbe IMRT ter indikacije in potencialni domet pričakovanih kliničnih rezultatov.

Uvedbo tehnike IMRT na Onkološkem inštitutu v Ljubljani lahko obravnavamo kot eno najpomembnejših prelomnic v sodobni zgodovini slovenske radioterapije. Glede na poročila tujih ustanov, kjer je IMRT del klinične rutine že dlje časa, je z IMRT zdravstveni tim dobil novo in učinkovito orodje v boju z zahrbtno in smrtonosno boleznijo, bolniki pa novo upanje na uspešen konec zdravljenja.

### Kaj je IMRT?

Intenzitetno modularno obsevanje (angl. Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT) je obsevalna tehnika, ki omogoča učinkovito obsevanje tumorskih volumnov, pri čemer je doza, ki jo prejme zdravo tkivo v okolici, kar se da nizka. Oboje dosežemo s primerno kombinacijo obsevalnih polj in predvsem zadostnega števila različno oblikovanih obsevalnih segmentov znotraj posameznega obsevalnega polja. IMRT je v svetu že dobro uveljavljena obsevalna tehnika. Omogočil jo je razmah računalniške tehnologije, izdelava računalniško krmiljenih večlistnih kolimatorskih sistemov za oblikovanje obsevalnih žarkovnih snopov, ki so postali integralni del sodobnih linearnih pospeševalnikov, in programske opreme z algoritmi za t. i. inverzno načrtovanje obsevanj sredi 90. let preteklega stoletja. Tehnika IMRT je v Sektorju radioterapije Onkološkega inštituta v Ljubljani zaživela v letu 2009, ko so bili izpolnjeni vsi pogoji, povezani z nakupom ustrezne opreme. Za zdaj je njena implementacija omejena na obsevanje tumorjev glave in vratu (tj. ustne votline, žrela, grla, ščitnice), kjer je fiksacija bolnika s termoplastično masko dovolj dobra, da zadosti vsem merilom natančnosti, ki jih zahteva izvedba takega obsevanja. Obstaja več načinov izvajanja IMRT; najpogostejši sta dinamični (angl. sliding windows) in stopenjski (angl. step-and-shoot). Razlikujeta se po tem, da pri prvem obsevanje traja ves

čas, kontinuirano, tudi med premikanjem lističev kolimatorskega sistema, ko se spreminja oblika obsevalnega polja. Nasprotno pa se pri stopenjskem načinu žarek proži le, ko obsevalno polje privzame določeno obliko oz. se lističi kolimatorskega sistema »zapeljejo« v prej določeno lego. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani trenutno uporabljamo stopenjski način.

### V čem se IMRT razlikuje od drugih (konvencionalnih) obsevalnih tehnik?

IMRT je izpeljanka oz. nadgradnja konvencionalnega 3-dimenzionalnega (3D) obsevanja, ki je v vseh sodobnih radioterapevtskih centrih izpodrinilo mnogo preprostejše 2D-obsevanje.

Če preprosto 2D-obsevanje, ki ga danes v Ljubljani uporabljamo le še v paliativne namene, opredeljujejo določitev tarče in izračun porazdelitve doze v dveh dimenzijah oz. v eni sami ravnini (navadno skozi osrednji del tumorja), ter preprosta razporeditev in manjše število obsevalnih polj, sta pri 3D-obsevanju tarča določena in izračun porazdelitve odmerka doze narejen v 3D-prostoru. Kompleksnejša je tudi orientacija obsevalnih polj. V obeh primerih načrtovanje obsevanja poteka po načelu »poskusov in zmotk«: dozimetrist oz. radiofizik glede na pretekle izkušnje na računalniški delovni postaji za načrtovanje obsevanj določi konfiguracijo obsevalnih polj (tj. število, smer, velikost, obliko, obtežitev), ki jo glede na dobljeno porazdelitev odmerka ustrezno spreminja, dokler ne doseže želenega rezultata, kar z angleškim izrazom imenujemo »forward planning« (tabela 1).

Nasprotno pa pri IMRT načrtovalec po navodilu zdravnika radioterapevta v načrtovalni sistem najprej vnese ključne podatke, ki opredeljujejo želeni rezultat celotne izdelave obsevalnega načrta: želeno skupno dozo za vsak označeni tumorski volumen oz. najvišjo dopustno dozo (omejitve doze) za vsako strukturo v okolici tumorja, njihovo relativno pomembnost (vrstni red, ki naj bi ga upošteval računalniški program pri izpolnjevanju zahtevanih pogojev) in primerno število obsevalnih polj. Optimizacijski algoritem računalniške delovne postaje v procesu izdelave in optimizacije obsevalnega načrta znotraj vsakega obsevalnega polja izbere obsevalne segmente, ki najbolj ustrezajo predpisanim zahtevam. Vsako izboljšanje dobljenega obsevalnega načrta zahteva predpis novih pogojev – zahtevanega in dopustnega odmerka za posamezne tumorske volumne in okolne organe ali spremembo preferenc oz. vrstnega reda njihove pomembnosti. Optimizacijski algoritem se odloča po t. i. sistemu odbitkov (angl. penalty function): v primerih, kjer je pomembna, s tumorjem neprizadeta struktura (ki ji navadno podelimo (naj) višjo stopnjo pomembnosti) blizu tumorskega volumna, je zaradi zagotovitve pogoja o še sprejemljivi dozi na to strukturo dovoljeno poddoziranje tumorskega volumna. Ta rešitev je načeloma »dražja«, zato jo mora načrtovalec v procesu nastavitve začetnih pogojev zavestno potrditi. Tako izdelavo

obsevalnega načrta imenujemo *inverzno načrtovanje* (angl. *inverse planning*).

**Tabela 1.** Razlike med tehnikami obsevanja – 2D-tehniko, konvencionalno 3D-tehniko in IMRT.

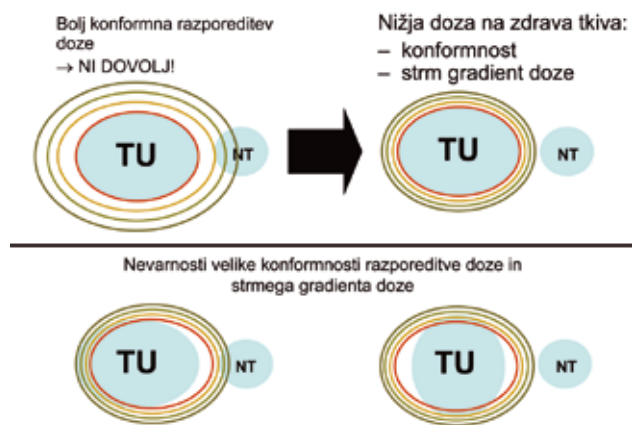
| 2D-tehnika                                                                                                              | Konvencionalna 3D-tehnika                                                                                                                              | IMRT                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| opredelitev tarče in izračun doze v 2D-prostoru                                                                         | opredelitev tarče in izračun doze v 3D-prostoru                                                                                                        | opredelitev tarče in izračun doze v 3D-prostoru                                          |
| preprosta konfiguracija manjšega števila obsevalnih polj                                                                | preprosta ali kompleksnejša konfiguracija manjšega ali večjega števila obsevalnih polj                                                                 | kompleksna konfiguracija večjega števila obsevalnih polj z njihovo segmentacijo          |
| oblikovanje polj z univerzalnimi ali individualnimi (za vsakega bolnika posebej), predhodno izdelanimi zaščitnimi bloki | oblikovanje obsevalnih polj z individualnimi (za vsakega bolnika posebej), predhodno izdelanimi zaščitnimi bloki ali večlistnim kolimatorskim sistemom | stopenjsko ali dinamično oblikovanje obsevalnih polj z večlistnim kolimatorskim sistemom |
| načrtovanje obsevanja po načelu »forward planning«                                                                      | načrtovanje obsevanja po načelu »forward planning«                                                                                                     | načrtovanje obsevanja po načelu »inverse planning«                                       |

2D – dvodimenzionalen; 3D – tridimenzionalen

Rezultat takega načrtovanja obsevanja je mnogo bolj nehomogena razporeditev doze znotraj obsevalnega volumna kot pri konvencionalnem 3D-obsevanju, kar brez izjeme zahteva vrednotenje obsevalnega načrta s t. i. *dozno-volumskimi histogrami* (DVH). Ti ponujajo 2D-predstavitev razporeditve doze v 3D-prostoru oz. dajejo informacijo o tem, kolikšen del volumna neke strukture prejme določeno dozo sevanja. Seveda interpretacija DVH zahteva veliko izkušenj in previdnosti, saj histogrami ne vsebujejo informacije o prostorski razporeditvi doze znotraj posamezne strukture. Predpostavljajo, da so vsi deli neke strukture enako pomembni, ne upoštevajo interakcij med strukturami in ne dajejo informacije o funkcionalnem stanju neobsevanega dela strukture, ki jo vrednotijo. Velja tudi, da je zanesljivost informacije, ki jo dajejo DVH, enaka natančnosti, s katero je zdravnik označil anatomske meje posamezne strukture, ta pa je spet odvisna od verodostojnosti informacije, ki jo dobimo z uporabljenimi radiološkimi tehnikami (CT, MR, PET) oz. posnetki.

Dodatna pozornost pri ocenjevanju ustreznosti izdelanega obsevalnega načrta, ki jo narekuje nehomogenost razporeditve doze, je potrebna zaradi radiobiološkega fenomena, imenovanega dvojna težava (angl. *double-trouble*). Če je dnevni dozni odmerik na del strukture v okolici tarče večji od 2 Gy, se je treba zavedati, da bo zaradi specifičnih radiobioloških značilnosti njena poškodba lahko večja, kot bi sklepali iz preprostega zmnožka števila frakcij in velikosti dnevne doze (npr. dnevna doza 2,5 Gy in 20 frakcij: velikost poškodbe je ekvivalentna obsevanju s 50,25 Gy, če bi uporabljali dnevne odmerke po 2 Gy [in ne  $20 \times 2,5 \text{ Gy} = 50 \text{ Gy}$ ]). Slednje velja za tkiva, kot so hrbtnjača, živci, pa tudi vezivo, ker so še posebej občutljiva za višje odmerke doze. Zlasti pri hrbtnjači so take poškodbe lahko usodne.

S kliničnega vidika se IMRT od konvencionalnega 3D-obsevanja pomembno razlikuje v tem, da omogoča večjo *konformnost*, kar pomeni, da izodoze (črte, ki povezujejo točke v obsevanem tkivu, kjer je doza enaka) natančneje posnemajo 3D-obliko tarče, tudi konkavno oblikovane, ki jo je prej opredelil radioterapevt. Druga pomembna lastnost, ki pa jo srečamo tudi pri konvencionalnem 3D-obsevanju, je *strm gradient doze* na robu tarče, ki omogoča, da je sevalna obremenitev tkiv oz. struktur v okolici tarče kar se da majhna.



**Slika 1.** Značilnosti IMRT

Za kakovostno obsevanje ni dovolj le konformna razporeditev izodoz, temveč tudi strm gradient doze na robu tarče, ki zmanjšuje dozno obremenitev okolnih zdravih tkiv oz. struktur ter z njo povezanih neželenih učinkov obsevanja na najmanjšo možno mero. Visoka stopnja konformnosti je torej najpomembnejša prednost IMRT pred konvencionalnim 3D-obsevanjem, vendar zahtevata natančno določitev (zamejitev) tumorja in izvedbo obsevanja. V nasprotnem se pomembno poveča verjetnost t. i. robnih ponovitev bolezni.

Eno in drugo, večja konformnost in strm gradient doze, povečuje terapevtski indeks – povečujeta torej verjetnost uničenja tumorja ter hkrati zmanjšujeta verjetnost poškodbe okolnih tkiv in struktur. Po drugi strani pa ti dve lastnosti pomenita potencialno nevarnost za uspeh zdravljenja. Vsaka nedoslednost ali nenatančnost pri določitvi obsega tumorja (tarče), pa tudi premiki tarče ali bolnika vodijo do poddoziranja robnega dela tumorja. Zato sta pri IMRT ključnega pomena:

- uporaba najsodobnejših slikovnih metod za prikaz lokalne in/ali območne razsežnosti tumorja ter njihovo kombiniranje (fuzija posnetkov različnih modalnosti);
- natančno vsakodnevno obsevanje, tj. natančnost pri nastavitvi bolnika na mizi obsevalnika in natančnost obsevalnika (slika 1).

V prvem primeru je običaj, da informacijo, pridobljeno s CT-slikanjem, kombiniramo z MR- ali PET-posnetki oz. kar obojimi, v drugem pa, da so obsevalniki opremljeni s sodobnimi sistemi za hitro in sprotno ugotavljanje ter korekcijo odstopanj bolnikove lege oz. obsevalnega polja od referenčnega. Tako izpopolnjeno obsevanje imenujemo slikovno vodeno obsevanje (angl. *Image Guided RadioTherapy, IGRT*). Da bo domet učinkovitosti zdravljenja v vseh ozirih kar največji, naj bi IMRT in IGRT uporabljali skupaj, saj se uspešno dopolnjujeta oz. nadgrajujeta.

Druge pomembne razlike glede na preprostejše 2D-obsevanje in konvencionalno 3D-obsevanje so *povečana dozna*

obremenitev telesa in višja cena. Zaradi podaljšanja časa obsevanja oz. proženja žarka (število monitorskih enot [merilo trajanja proženja žarkovnega snopa] je 2- do 3-krat večje kot pri konvencionalnem 3D-obsevanju), zaradi prepuščanja sevanja med lističi kolimatorskega sistema in večjega števila obsevalnih polj pa je sicer nizkim dozam sevanja izpostavljen večji volumen normalnih tkiv v telesu. Zato naj bi pri bolnikih, ki po obsevanju z IMRT preživijo vsaj 10 let, tveganje za nastanek z ionizirajočim sevanjem induciranih rakov z 1 % poraslo na 1,75 %.

Visoka cena IMRT je bolj kot od cene specifične opreme odvisna od potrebne strokovne usposobljenosti, predvsem pa od časovne angažiranosti radioterapevskega tima, ki tako obsevanja izvaja. V primerjavi s konvencionalnim 3D-obsevanjem je pomembno podaljšanje že čas, ki je potreben, da zdravnik na CT-posnetkih označi vse potrebne strukture (za 1,5-krat). Najmanj podvojen je čas izdelave obsevalnega načrta, ki mu sledi obvezno preverjanje ujemanja dejanske razporeditve odmerka z načrtovano razporeditvijo *in vivo*, na obsevalniku in s fantomom (1 ura), pred prvim obsevanjem vsakega bolnika, obsevanega z IMRT, kar pri 3D-konformnem obsevanju ni potrebno. Zaradi zahtevane natančnosti je daljše vsakodnevno preverjanje bolnikove lege na mizi obsevalnika z laserskimi sistemi, pogostejše in kompleksnejše je tudi slikovno preverjanje (zaželeno je vsakodnevno oz. »real time/on line« slikanje in odpravljanje nepravilnosti). Podaljšanje je tudi čas proženja žarka (angl. beam on), kar skupaj s preverjanjem bolnikove lege pomembno vpliva na zasedenost obsevalnika: namesto 15 minut (3D-konformno obsevanje) se posamezna frakcija obsevanja pri IMRT podaljša na 20 do 35 minut (odvisno predvsem od tega, kateri del telesa obsevamo). Ne nazadnje morajo biti tudi tehnične značilnosti obsevalnika, na katerem se izvaja IMRT, boljše, kot če bi na njem obsevali bolnike z manj zahtevnimi tehnikami, zaradi česar morajo inženirji vzdrževalci naprave pogostejše in obsežnejše preverjati.

### Kako poteka postopek priprave in izvedba IMRT?

Postopek je zahteven. Na kratko je opisan v nadaljevanju.

#### 1. Označitev obsevanih struktur

Zdravnik radioterapevt na CT-posnetkih (digitaliziranih in vnesenih v računalniško delovno postajo) predela telesa, ki bo obsevan, označi t. i. *tumorske volumne* – tumor, povečane bezgavke in strukture, kjer obstaja dovolj velika verjetnost (npr. > 15–20 %) infiltracije s tumorskimi celicami (potrebno je elektivno obsevanje). Označi še *kritične strukture*, ki niso prizadete s tumorjem. Ker naj bi bili vsi tumorski volumni in druge označene strukture obsevane z enakim številom frakcij, doza, ki naj bi jo prejeli, pa naj bi bila za vsak volumen oz. strukturo različna, je potrebno znotraj posamezne frakcije različne dele vsakega obsevalnega polja obsevati z različnimi dnevnimi doznimi odmerki. Tako npr. pri radikalnem obsevanju tumorjev glave in vratu bolnik prejme 30 frakcij, pri čemer območje (volumen), kjer se nahaja makroskopsko vidna/tipna bolezen, obsevamo z dnevnim odmerkom 2,2 Gy (skupno prejeme torej 66 Gy nominalne doze). Območje z večjo verjetnostjo mikroskopske tumorske infiltracije obsevamo z 2 Gy (do skupno 60 Gy) in območje z manjšo verjetnostjo tumorske infiltracije z 1,8 Gy (do skupno 54 Gy nominalne doze). Takemu obsevanju, ko med aplikacijo posamezne frakcije znotraj posameznega obsevalnega volumna ustvarimo območja z različnimi doznimi nivoji, imenujemo

obsevanje s sočasnim integriranim boostom (angl. Simultaneous Integrated Boost, SIB).

Zdrava oz. s tumorjem neprizadeta tkiva v njegovi okolici, za katere veljajo dozne omejitve (z nekritičnim obsevanjem bi jih bolj ali manj resno poškodovali), imenujemo kritični organi ali strukture. V predelu glave in vratu so to hrbtenjača, možgansko deblo, optične strukture, obušesni žlezi slinavki, grlo in konstriktorji žrela. Za vsako navedeno strukturo velja določena dozna omejitev; ker z vidika resnosti potencialne okvare vse strukture niso enako pomembne, jih razvrstimo po prioriteti. Hrbtenjača ima najvišjo prioriteto, celo višjo kot tumorski volumen, saj njena poškodba pomeni ohromitev bolnika, lahko pa je tudi usodna. To seveda ne pomeni, da zaradi ščitjenja hrbtenjače ne moremo dodeliti polne oz. zahtevane doze na tumor, ampak izberemo tako konfiguracijo obsevalnih polj, da je že v izhodišču omogočeno obsevanje hrbtenjače z nižjo dozo.

| STRUCTURE       | Type   | Plan | Objective             | Dose(cGy) | Volume(cc) | Weight | Power | Status |
|-----------------|--------|------|-----------------------|-----------|------------|--------|-------|--------|
| medulla         | OAR    | 1    | Dose Volume Threshold | 5000      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
| medulla P0V     | OAR    | 1    | Dose Volume Threshold | 5000      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
| CTV T2          | Target | 2    | Maximum               | 7500      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
|                 |        |      | Mean                  | 5500      | 100        | 100    | 2,2   | On     |
| PTV 2           | Target | 4    | Maximum               | 5500      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
|                 |        |      | Mean                  | 5500      | 100        | 100    | 2,2   | On     |
| CTV 1           | Target | 5    | Maximum               | 5500      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
|                 |        |      | Mean                  | 5500      | 100        | 100    | 2,2   | On     |
| PTV01           | Target | 5    | Maximum               | 5500      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
| PTV1-Boost      | Target | 6    | Maximum               | 5500      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
|                 |        |      | Mean                  | 5500      | 100        | 100    | 2,2   | On     |
| parotid L       | OAR    | 6    | Dose Volume Threshold | 2000      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
| parotid R       | OAR    | 6    | Dose Volume Threshold | 2000      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
| spinalcordP0V   | OAR    | 6    | Dose Volume Threshold | 2000      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
| spinalcordP0V   | OAR    | 6    | Dose Volume Threshold | 2000      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
| grlo            | OAR    | 7    | Dose Volume Threshold | 5000      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
| možgansko-deblo | OAR    | 7    | Dose Volume Threshold | 5000      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
| ušesni-žlezi    | OAR    | 7    | Dose Volume Threshold | 5000      | 0          | 100    | 2,2   | On     |
| konstriktorji   | OAR    | 7    | Dose Volume Threshold | 5000      | 0          | 100    | 2,2   | Off    |

#### Slika 2. Prioritetna lista tumorskih volumnov in kritičnih struktur.

Za vsak tumorski volumen so navedene ciljna doza ter mejni dozi. Pri kritičnih strukturah sta navedena mejna doza in delež organa, ki lahko prejme dozo, večjo od predpisane. Moč (angl. power) volumna oz. strukture uravnava proces optimizacije načrta v primeru, ko ni dosežena želena dozna pokritost posameznih volumnov. Večja moč pomeni prednostno zagotavljanje predpisanih toleranc na račun slabše razporeditve doze drugod.

Prioriteta ali mesto na prioritetni listi (angl. rank) pove, katera struktura ima prednost pri izpolnjevanju pogojev, če vrisani strukturi sovpadata.

#### 2. Postavitev obsevalnih polj

Ko radioterapevt konča z označevanjem struktur, fizik na delovni postaji za načrtovanje obsevanja postavi osnovno konfiguracijo obsevalnih polj. Pri tem je pozoren, da so obsevalna polja čim manjša in da so vsaj pri nekaterih poljih hrbtenjača oz. obušesni slinavki zunaj obsevalnega polja. V nasprotju s konvencionalnim 3D-obsevanjem, kjer mora vsako obsevalno polje vključiti (ali pokriti) celotno tarčo, je pri IMRT možno doseči zahtevano dozno pokritje tarče tudi takrat, ko je eno ali več obsevalnih polj ne vključuje v celoti. Načrtovalni sistem med optimizacijo namreč močnejše obteži prispevke drugih obsevalnih polj oz. okrepi tiste segmente, ki pri danem polju obsevajo območje tarče, ki je pri drugem polju izpadlo, ker leži pred kritično strukturo ali za njo. Pri tem se je treba zavedati, da

lahko tak način vodi do pojava vročih točk (visokodoznih območij) in neenakomerne porazdelitve prejete doze.

### 3. Določitev doznih omejitev

Po vnosu doznih omejitev določimo prioriteto listo za posamezne tumorske volumne in kritične strukture (slika 2). Kot izhaja iz primera, je na prvem mestu hrbtenjača z omejitvijo 45 Gy (skupna ekvivalentna doza) – celo pred posameznimi tumorskimi volumni. Hrbtenjača ima torej prioriteto mesto 1, kar pomeni, da se bo načrtovalni sistem pri izračunu optimalnega načrta v primeru sovpadanja s tumorskimi volumni odločil tako, da bo znižal dozo na hrbtenjačo (naša zahteva) na račun nižje doze na tumorske volumne. Pri obušesnih žlezah slinavkah je stanje nekoliko drugačno: ker ne gre za vitalen organ, je prioriteta te strukture in tarčnih volumnov, ki jo obdajajo, enaka. Načrtovalni sistem torej poišče rešitev, ki naj bi zadovoljila obe strani, čeprav ni vedno optimalna. Večkrat se v neposredni okolici pojavijo vroče točke. Izodozno porazdelitev v ravnini obušesnih žlez slinavk prikazuje slika 3A.



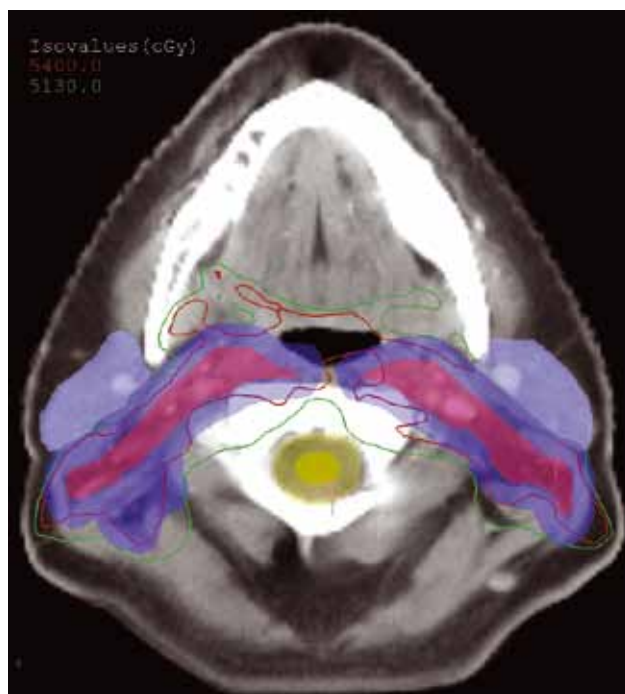
**Slika 3a.** Izodozna porazdelitev za tumorsko volumna CTV1 in PTV1 v ravnini obušesne žleze slinavke.

A – Nesegmentiran obsevalni načrt.

CTV1 je označen kot polno rdeče območje in PTV1 kot polno modro območje. Žlezi slinavki sta označeni s svetlo modro barvo. Vidna je primerna pokritost CTV1 z izodozo 54 Gy (predpisana doza, rdeča črta) in PTV1 z izodozo 51,3 Gy (95 % od 54 Gy, zelena črta). Zahtevani pogoj je bil, da je CTV1 čim bolj konformno obdan z rdečo izodozo, PTV1 pa z zeleno izodozo.

Porazdelitev doze, ki jo dobimo v prvem delu načrtovanja obsevanja, pred segmentacijo, je v primerjavi s klasičnim obsevanjem navadno zelo dobra. Pri vsakem obsevalnem polju je odmerek seštevka absorbirane doze znotraj izredno majhnih pravokotnih polj, velikih okoli 0,5 x 0,5 cm<sup>2</sup>, ki jih imenujemo snopiči (angl. beamlets) (slika 4). Vsak snopič lahko privzame do 20 diskretnih vrednosti absorbirane

doze, ki so sorazmerne z obsevalnim časom, s katerim je obsevan. Na sliki 4 so prikazani kot odtenki sivine. Skupna prejeta doza v obsevanem območju je torej vsota prispevkov vseh malih polj oz. snopičev, za vsa obsevalna polja hkrati. Homogenost prejete doze je v prikazanem primeru sprejemljiva.



**Slika 3b.** Izodozna porazdelitev za tumorsko volumna CTV1 in PTV1 v ravnini obušesne žleze slinavke.

B – Segmentiran obsevalni načrt.

V primerjavi z nesegmentiranim obsevalnim načrtom je porazdelitev doze nekoliko bolj nehomogena, pojavljajo se vroče točke. Vidno je tudi odlaganje doze v neposredni bližini desne obušesne žleze slinavke, kar je posledica zaostritve pogoja, nanašajočega se na dozo, ki jo ta še lahko prejme.

### 4. Segmentacija obsevalnih polj

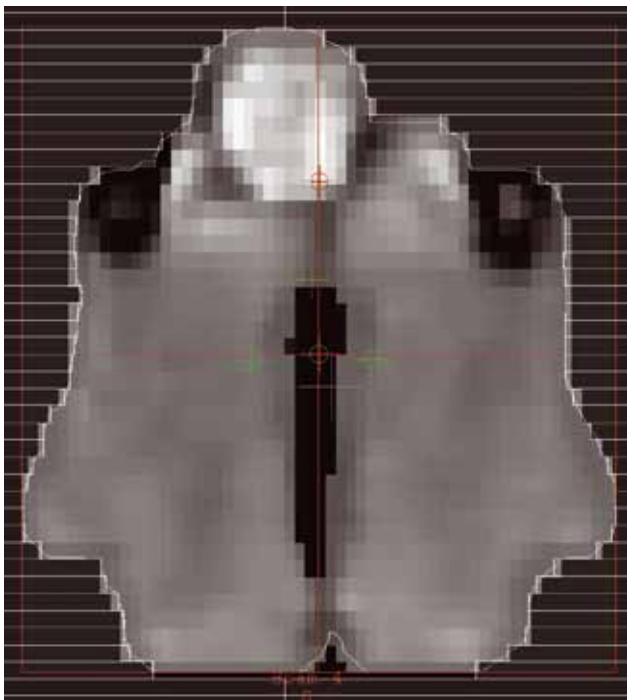
Ker bi bilo obsevanje tako majhnih polj zelo zamudno in tudi z dozimetričnega stališča preveč nenatančno – majhna obsevalna polja imajo to slabo lastnost, da načrtovana doza zaradi robnih efektov ni enaka resnično dodeljeni dozi – se izvede segmentacija. Pri tem postopku načrtovalni program znotraj vsakega »velikega« obsevalnega polja iz malih polj oz. snopičev sestavi večje segmente, ki so vsaj 4-krat večji od prvotnih. Pri tem se porazdelitev doze nekoliko spremeni, je pa bližje resnični prejeti dozi (slika 3B). Posamezno malo polje je v grobem zajeto v toliko različnih segmentih, kolikršna je bila njegova diskretna vrednost pred segmentacijo.

Porazdelitev doze po segmentaciji je tem boljša, čim bolj enake so bile vrednosti intenzitete sosednjih malih polj, in tem slabša, če je med njimi več mest, kjer moramo na majhnem območju zagotoviti visoko dozo. V tem primeru je težko najti primerno velike segmente, zato je končna porazdelitev doze slabša.

Na sliki 5 prikazujemo isto obsevalno polje kot na sliki 2, z vrisanimi obušesnimi žlezami slinavkami (temno modra barva), tarčnim volumnom 2 (PTV2, svetlo modra barva)



in hrbtenjačo (rumena barva). Vidimo, da pod prikazanim kotom obušesni žlezi slinavki v veliki meri skoraj nista obsevani – bodisi sta zunaj obsevalnega polja bodisi so intenzitete malih polj na tem območju majhne (temna polja na sliki 5). Enako velja za hrbtenjačo. Tarčni volumen PTV2 prejme višjo dnevno dozo kot tarčni volumen PTV1, kar dokazujejo svetla polja na tem območju.



**Slika 4.** Zemljevid doznih pretokov (angl. fluence map) za anteroposteriorno usmerjeno obsevalno polje. Različna sivina kvadratkov (malih polj oz. snopičev) je merilo intenzitete obsevalnega snopa na tistem območju. temnejša barva – majhna intenziteta, svetlejša barva – velika intenziteta

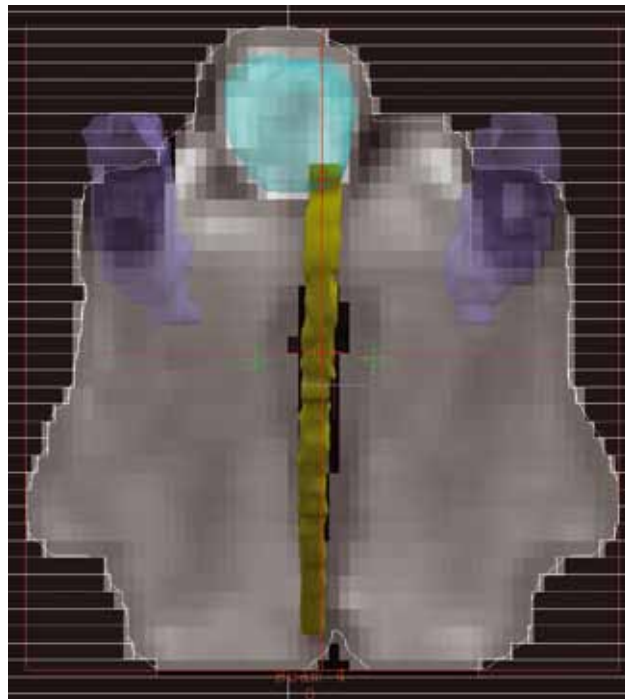
#### 5. Preverjanje obsevalnega načrta

V procesu kontrole kakovosti oz. verifikacije izdelanega obsevalnega načrta dejansko dozo, ki jo bolnik prejme na obsevalniku, primerjamo z izračunano dozo. Merimo s posebnim dozimetričnim pripomočkom, z mrežo ekvidistančnih ionizacijskih celic. Takšno primerjavo prikazuje slika 6: izmerjena porazdelitev doze prikazana kot precej bolj zrnata, kar je posledica 7-milimetrskega razmika med ionizacijskimi celicami. Ujemanje preverimo za vsa obsevalna polja.

#### Indikacije in potencialni domet pričakovanih kliničnih rezultatov

Temeljno merilo za uvrstitev na seznam indikacij za IMRT je oblika tkivnega volumna, ki ga želimo obsevat. Ta naj bi bil ukrivljen oz. podkvast. V to skupino spadajo predvsem tumorji, pri katerih se volumen obsevanega tkiva krivi okoli hrbtenjače: tumorji v ustni votlini, žrelu, grlu, nosni in obnosnih votlinah, ščitnici, tumorji hrbtenjače in tisti, ki se razraščajo v njeni bližini drugod v telesu (npr. v prsnem košu, trebušni votlini). Zaradi oblike tarčnega volumna naj bi se IMRT uporabljala tudi pri raku prostate, danke in materničnega vratu. Ker pa je časovna

angažiranost vseh članov tima in strojnih zmogljivosti pomembno večja, se v radioterapevtskih centrih ob omejeni razpoložljivosti obsevalnih zmogljivosti in zato v okviru dogovorjenega obsega programa IMRT o indikacijah za to obsevalno tehniko odločajo po zgoraj navedenem vrstnem redu.



**Slika 5.** Isto nesegmentirano polje kot na sliki 3 z vrisanimi obušesnimi žlezami slinavkami (temno modra barva), PTV2 (svetlo modra barva) in hrbtenjačo (rumena barva). Razlaga je v članku.

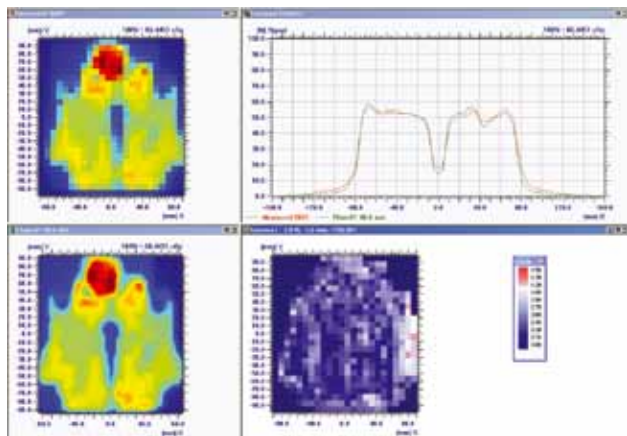
Pomemben argument pri odločitvi za IMRT predstavlja povečana toleranca okolnih zdravih tkiv na ionizirajoče sevanje, ki je posledica že omenjene kombinacije – izboljšane konformnosti in hkrati strmega gradienta doze na robu tarče. Posledice dejstva, da IMRT zmanjšuje sevalno obremenjenost zdravih struktur, so dvojne (slika 7):

- ob nespremenjeni skupni dozi upravičeno pričakujemo manjšo incidenco in intenzivnost neželenih učinkov obsevanja;
- s povečanjem toksičnosti na raven, ki je primerljiva (in še sprejemljiva) s tisto pri konvencionalnem 3D-obsevanju, zvišamo tudi skupno dozo na tumorske volumne, kar povečuje verjetnost lokalne/področne kontrole bolezni.

Na izboljšanje rezultatov zdravljenja z IMRT vplivata vsaj še 2 dejavnika. Prvi je neposredno povezan s tehnologijo, ki omogoča izvedbo IMRT: to je že omenjeno obsevanje več tumorskih volumnov hkrati z različnimi dozami ali t. i. tehnika SIB. Prav zaradi ostrih prehodov med visoko- in nizkodoznimi območji ter visoke stopnje konformnosti lahko predele, kjer sta gostota tumorskih celic oz. tveganje za ponovitev bolezni največja, obsevamo z nekoliko višjo dozo (npr. 2,2 Gy/dan namesto 2 Gy/dan), kar zmanjšuje število frakcij, potrebnih za doseg določene skupne doze (npr. ob omenjeni spremembi dnevnega odmerka je ekvivalentna doza 70 Gy dosežena že po 30 namesto po 35 frakcijah). Tako uspešno skrajšamo skupno trajanje obsevanja s 7 na 6 tednov, kar zmanjšuje

negativni vpliv radiobiološkega fenomena repopulacije preživelih tumorskih celic na možnost ozdravitve.

Drugi dejavnik, ki lahko pomembno vpliva na rezultate zdravljenja, je kombiniranje obsevanja s sistemskimi agensi – kemoterapevtiki in/ali biološkimi zdravili. Zaradi razlik v toksičnem profilu enega in drugega terapevtskega načina ter manjše sevalne obremenitve okolnih zdravih tkiv predstavlja kombinacija IMRT in sistemskih agensov v vsakem pogledu boljše izhodišče za iskanje možnih poti za intenzifikacijo zdravljenja kot preizkušena in uveljavljena kemoradioterapija ali imunoradioterapija, ki vključuje konvencionalno 3D-obsevanje.



**Slika 6.** Primerjava med izmerjeno absorbirano dozo (levo zgoraj) in načrtovano dozo (levo spodaj) za anteroposteriorno usmerjeno polje.

Že na prvi pogled je ujemanje obeh porazdelitev zelo dobro. To dokazujejo barvna usklajenost, graf porazdelitve doze po preseku (desno zgoraj) in diferencialna slika obeh porazdelitev (desno spodaj), kjer so vse rdeče točke omejene na rob obsevalnega polja. Rdeče točke označujejo mesta neujemanja doz.

Katera od zgoraj navedenih možnosti oz. konceptov (eskalacija doze, SIB, kombinacija s sistemskimi agensi) se bo uveljavila v klinični praksi, bo pokazala bližnja prihodnost, ko bodo končane prospektivne randomizirane klinične raziskave. Vsekakor pa že danes drži, da je IMRT zaradi neprimerljivo boljšega toksičnega profila radioterapevtska tehnika izbora pri tumorjih glave in vratu (kserostomija in motnje požiranja so manj pogoste in manj izražene po obsevanju z IMRT kot po konvencionalnem 3D-obsevanju). Če so še leta 2007 Wiliam M. Mendenhall in sodelavci z univerze na Floridi (Gainesville, Florida, ZDA), člani ene vodilnih skupin za zdravljenje tumorjev glave in vratu zapisali, da naj bi z IMRT obsevali vsaj 50 % bolnikov, danes velja, da je ta delež že blizu 100 %.

## Sklep

IMRT smo osvojili in uspešno prenesli v vsakodnevno klinično delo tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Zaradi omejenih obsevalnih zmogljivosti na eni in zamudnosti postopkov pri načrtovanju in izvedbi IMRT na drugi strani je trenutno dostopna samo izbranim bolnikom s tumorji glave in vratu. Pričakujemo, da bomo z zagonom 2 novih obsevalnikov (do marca 2011) število bolnikov, obsevanih s tehniko IMRT, krepko povečali in uspeli razširiti indikacije tudi na tumorje v medenici oz. povsod tam, kjer bi se to obsevanje izkazalo za potrebno.

Glede na izkušnje iz tujine, pa tudi glede na naša sicer omejena opažanja, lahko z vso odgovornostjo trdimo, da je uvedba IMRT v Ljubljani ena najpomembnejših prelomnic v sodobni zgodovini slovenske radioterapije. S to možnostjo so zdravniki radioterapevti dobili novo in učinkovito orožje v boju s težko in zahrbtno boleznijo, bolniki pa novo upanje na uspešen konec zdravljenja.



**Slika 7.** Možnosti za izboljšanje rezultatov zdravljenja z IMRT.

## Literatura

1. Marks LB, Ma J. Challenges in the clinical application of advanced technologies to reduce radiation-associated normal tissue injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 4–12.
2. Meyer JL (ed). IMRT, IGRT, SBRT: advances in the treatment planning and delivery of radiotherapy. Basel: Karger; 2007.
3. Miles EA, Clark CH, Urbano MT, Bidmead M, Dearnaley DP, Harrington KJ, et al. The impact of introducing intensity modulated radiotherapy into routine clinical practice. *Radiother Oncol* 2005; 77: 241–6.
4. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, Li JG, Hinerman RW, Mendenhall WM. Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 377–85.
5. Rose TA. Contemplation of head and neck intensity modulated radiotherapy. *J Radiother Pract* 2008; 7: 61–6.
6. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancer: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 83–8.
7. Vergeer MR, Doornaert PAH, Rietveld DHF, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1–8.
8. Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, Rebuena NCS, Garcia J, Kies MS, et al. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 747–55.
9. Mendenhall WM, Amdur RJ, Palta JR. Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2618–23.
10. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009; 91: 85–94.