

## Wdrożenie systemu CyberKnife z opcją śledzenia (*tracking*) w radioterapii stereotaktycznej chorych na raka płuca we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania

Adam Idasiak<sup>1</sup>, Katarzyna Galwas-Kliber<sup>1</sup>, Aleksandra Grządziel<sup>2</sup>,  
Małgorzata Stąpór-Fudzińska<sup>2</sup>, Leszek Miszczyk<sup>3</sup>, Rafał Suwiński<sup>1</sup>

*Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) we wczesnym stopniu zaawansowania, nieoperacyjnego z powodu schorzeń współistniejących, napromienianie pojedynczych przerzutów do płuc oraz miejscowego nawrotu po frakcjonowanej radioterapii to coraz częstsze zastosowanie stereotaktycznej radioterapii. W aktualnym doniesieniu przedstawiono możliwości wykorzystania nowego systemu leczenia promieniami (CyberKnife z opcją śledzenia guza). Dokonano też przeglądu aktualnego piśmiennictwa poświęconemu temu zagadnieniu. Tracking pozwala na przeprowadzenie radioterapii w trakcie całego cyklu oddechowego, umożliwiając jednocześnie znaczne ograniczenie objętości zdrowej tkanki płucnej, napromienianej wysoką dawką. Dokonany przegląd piśmiennictwa wskazuje, że ta nowoczesna technika radioterapii pozwala na osiągnięcie 85-100% wyleczeń miejscowych u chorych na NDRP we wczesnym stopniu zaawansowania, przy akceptowalnej tolerancji tkanek zdrowych.*

### Implementing CyberKnife stereotactic radiotherapy system with real-time tumor tracking into clinical practice: the application for early-stage non-small cell lung cancer

*Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-small-cell lung cancer in early stages inoperable due to comorbidities, for solitary lung metastases or in case of recurrences of lung cancer after fractionated radiotherapy has gained increased attention over the last years. The present report describes our attempts to implement SBRT with real-time tumor tracking (CyberKnife system) in Gliwice. We also present a brief review of recent literature on this subject. Real-time tumor tracking accounts for tumor motion during respiration by constantly repositioning the radiation beam towards the moving target. This improves the isodose coverage of the tumor and contributes towards normal tissue sparing. A review of the published studies suggests that the control rates in early-stage primary lung cancer treated with SBRT range from 85% to 100%, with acceptable normal tissue reactions.*

**Słowa kluczowe:** rak płuca, radioterapia stereotaktyczna, śledzenie guza

**Key words:** lung cancer, stereotactic body radiotherapy, tracking

### Wprowadzenie

Pozaczaskowa radioterapia stereotaktyczna jest coraz szerzej stosowaną metodą leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) we wczesnych stopniach zaawansowania oraz chorych z pojedynczymi przerzutami do płuc różnych nowotworów [1]. Ta nowoczesna metoda leczenia jest szczególnie przydatna w przypad-

ku chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego z powodu schorzeń współistniejących, np. zaburzeń krzepnięcia, niskiej rezerwy oddechowej, obciążeń kardiologicznych lub niewyrażających zgody na proponowany zabieg operacyjny. Wysoki odsetek miejscowych wyleczeń, sięgający 85-100%, uzyskiwany dzięki leczeniu stereotaktycznemu, związany jest ze znacznym ograniczeniem zdrowej tkanki płucnej napromienianej wysoką dawką, co umożliwia eskalację dawki promieniowania w obszarze tarczowym [2]. Precyzyjne podanie dawki promieniowania w obszarze guza nowotworowego, z uwzględnieniem jego ruchomości oddechowej, pozwala na zmniejszenie marginesów wokół obszaru tarczy-

<sup>1</sup> II Klinika Radioterapii

<sup>2</sup> Zakład Planowania Radioterapii i Brachyterapii

<sup>3</sup> Zakład Radioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Gliwicach

wego i sprawia, że nawet bardzo intensywne leczenie jest dobrze tolerowane [3]. Obecnie wykorzystywane metody redukcji objętości płuc, napromienianej w trakcie seansu radioterapii w Centrum Onkologii w Gliwicach, opisane zostały w naszych poprzednich doniesieniach i są szeroko stosowane w codziennej praktyce klinicznej [4-5]. Aktualne doniesienie poświęcone jest przykładom wykorzystania nowego systemu leczenia promieniami (CyberKnife) oraz krótkiej analizie aktualnego piśmiennictwa, dotyczącego leczenia chorych na NDRP z wykorzystaniem radioterapii stereotaktycznej.

### Opis systemu CyberKnife

CyberKnife jest nowym systemem radioterapii stereotaktycznej, pozwalającym na przeprowadzenie radioterapii weryfikowanej obrazem (IGRT – Image Guided RadioTherapy), zarówno w lokalizacji wewnątrzczaszkowej, jak i pozaczaszkowej. Konfiguracja systemu, wykorzystywana w Gliwicach, składa się z przyspieszacza 6MV, zamontowanego na ramieniu robota, 12 stałych kolimatorów o średnicy od 5 do 60 mm, jednego kolimatora o zmiennej geometrii (IRIS), dwóch źródeł KV (przyłączonych do sufitu pomieszczenia terapeutycznego), służących do obrazowania, zespołu detektorów obrazu KV w podłodze bunkra oraz zrobotyzowanego stołu terapeutycznego RoboCouch (Ryc. 1, 2). Zarówno ramię robota, jak i stół, umożliwiają pełen zakres korekcji ułożenia chorego we wszystkich kierunkach i osiach. W trakcie seansu radioterapii system CyberKnife umożliwia generowanie portali przedstawiających aktualne ułożenie chorego, a uzyskane obrazy są porównywane w czasie rzeczywistym z wygenerowanymi obrazami DRR (Digital Reconstructed Radiograph), w systemie planowania leczenia MultiPlan (Ryc. 3). Wykryte na tej podstawie różnice ułożenia chorego są korygowane z częstotnością do 12 razy na minutę i mechaniczną dokładnością do 1 mm. Pewnym ograniczeniem aparatu CyberKnife jest brak możliwości objętościowej wizu-

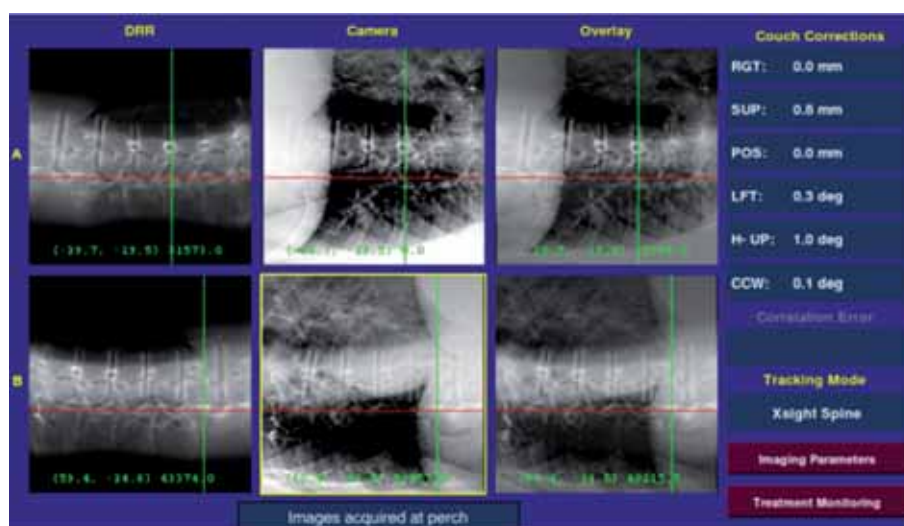


Ryc. 1. Pomieszczenie terapeutyczne – CyberKnife

alizacji guza (tomografia, ConeBeam-CT) w pozycji terapeutycznej przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie, co jest dostępne w konwencjonalnych przyspieszaczach lub aparatach do tomoterapii. Brak ten powoduje, w określonych sytuacjach klinicznych, konieczność stosowania znacz-



Ryc. 2. Zestaw 12 stałych kolimatorów średnicy 5-60 mm



Ryc. 3. Porównanie generowanych w systemie obrazów DRR z obrazem rzeczywistym w trakcie weryfikacji ułożenia chorego (X-sight Spine)

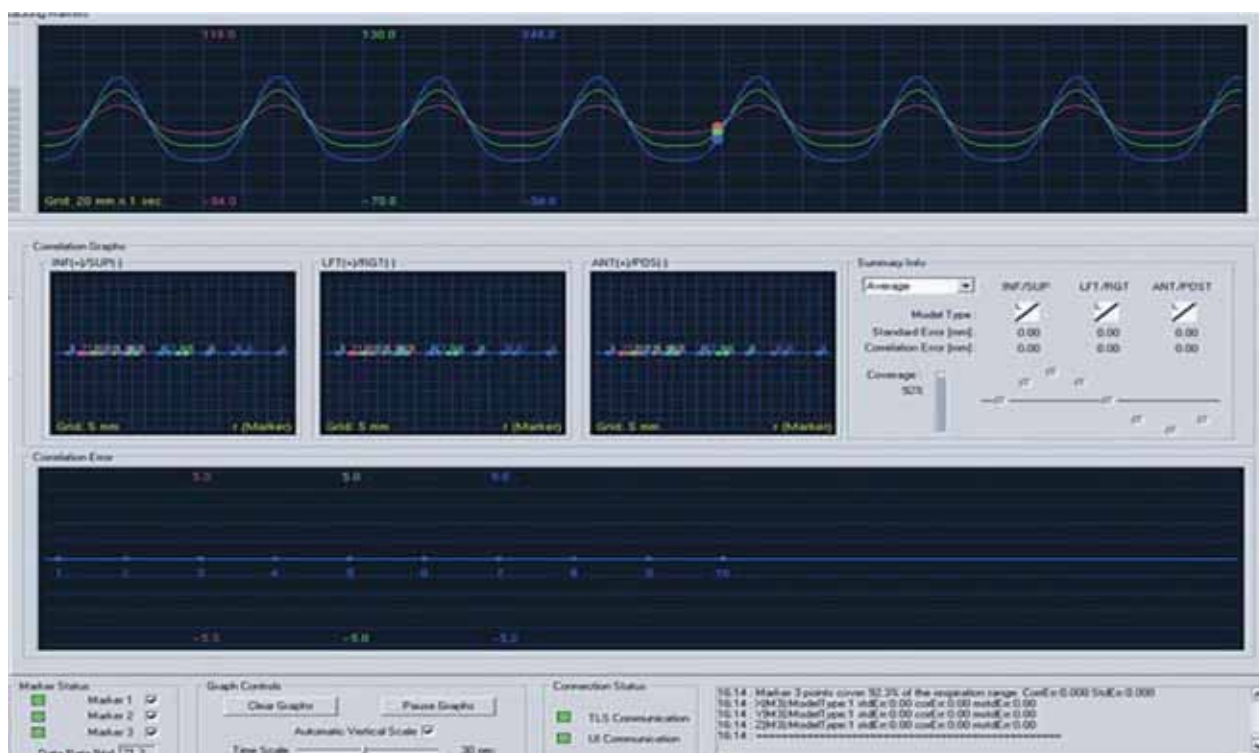


Ryc. 4. Kamera *Synchrony* (panel lewy). Chory w pozycji terapeutycznej, z przymocowanymi markerami LED do odczytu ruchów klatki piersiowej w trakcie cyklu oddechowego (panel prawy)

ników (Fiducials), wszczepianych w okolicę guza, co jest procedurą inwazyjną. Położenie markerów w systemie CyberKnife oceniane jest automatycznie w zintegrowanym z aparatem terapeutycznym systemie KV i umożliwia zachowanie wysokiej odwzorowalności pozycji chorego w czasie radioterapii.

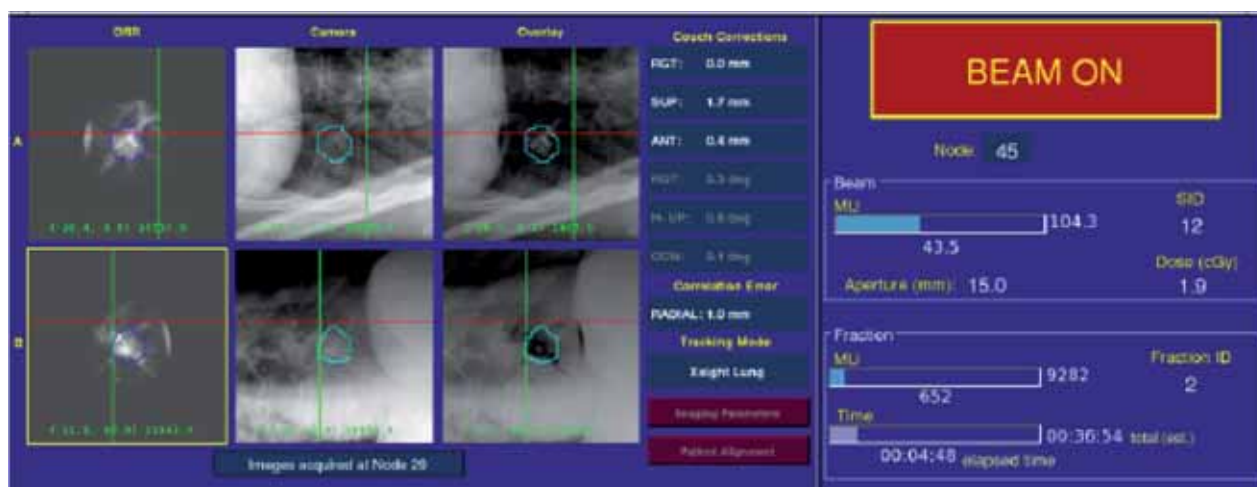
Dodatkowo, system CyberKnife wyposażony jest w oprogramowanie umożliwiające dynamiczną opcję *trackingu* (śledzenia) wyznaczonej objętości napromienianej, gdy poddany leczeniu obszar podlega przesunięciom w trakcie cyklu oddechowego (guzy płuca, trzust-

ki, wątroby, itp.) – system *Synchrony*. System ten wykorzystuje odczyt z trzech kamer, zamocowanych na specjalnej belce w pomieszczeniu terapeutycznym (Ryc. 4). Zapisywany zakres położenia świecących markerów (LED), mocowanych do ściany klatki piersiowej chorego, wraz z informacjami pochodzącymi z systemu weryfikacji ułożenia chorego w oparciu o wcześniej zdeterminowane struktury kostne (X-sight Spine), rentgenowski obraz guza płuca (X-sight Lung) lub wszczepione znaczniki w pobliżu objętości napromienianej (Fiducials) służy do wyznaczenia korelacji pomiędzy położeniem ściany klatki piersiowej, a objętością napromienianą (Ryc. 5). Na podstawie wygenerowanego modelu opisane syste-



Ryc. 5. Zapis toru oddechowego, służący do wyznaczenia korelacji pomiędzy położeniem klatki piersiowej, a objętością napromienianą w różnych fazach cyklu oddechowego





Ryc. 6. Rentgenowski obraz śledzonego guza płuca w trakcie seansu radioterapii (weryfikacja X-sight Lung)

my umożliwiają przeprowadzenie radioterapii w trakcie całego cyklu oddechowego, gdyż ruchy klatki piersiowej i skorelowane z nimi ruchy objętości tarczowej są na bieżąco korygowane przez synchroniczne ruchy ramienia robota (Ryc. 6).

### System planowania leczenia

W trakcie radioterapii stereotaktycznej chory jest stabilizowany w materacu próżniowym (Ryc. 4). Wymagany jest stosunkowo dobry stan ogólny chorego, gdyż sprawnie przeprowadzone leczenie zajmuje około 1-1,5 godziny. Ze względu na długi czas przebywania w pozycji terapeutycznej preferowane jest ułożenie chorego na plecach z rękoma ułożonymi wzdłuż ciała. Tak przygotowany chory poddany zostaje badaniu CT o grubości warstwy 1,5-2 mm. Tomografia komputerowa przeprowadzana jest bez podania kontrastu i stanowi podstawę do dalszej pracy systemów planowania leczenia oraz weryfikacji ułożenia chorego w trakcie seansu radioterapii. Inne badania obrazowe, pomocne w określeniu objętości tarczowej (CT z kontrastem, MR, obrazowanie PET), mogą być wykorzystane po wykonaniu fuzji z badaniem podstawowym CT, na konsoli systemu planowania leczenia MultiPlan.

Objętość tarczowa CTV (Clinical Target Volume) jest konturowana na podstawie obrazu guza w badaniu CT w warunkach okna płucnego. Obszar PTV (Planning Target Volume) zostaje określony poprzez dodatkowy margines 5 mm wokół CTV, celem objęcia naciekania mikroskopowego wokół widocznego guza oraz pokrycia obszaru błędu pracy systemu *Synchrony*, ocenianego na około 1,5 mm.

Ramię robota systemu CyberKnife, na którym zamontowany jest przyspieszacz, zostało zaadaptowane z robotów przemysłowych. Ograniczeniem wynikającym z tej konstrukcji jest brak możliwości napromieniania z pewnych kierunków, np. spod stołu terapeutycznego, co w większości przypadków klinicznych może być zniwelowane poprzez wykorzystanie większej liczby sko-

śnych lub bocznych wiązek promieniowania. Plan leczenia składa się zazwyczaj ze 130-180 niekolplanarnych i nieizocentrycznych wiązek terapeutycznych, wykorzystujących zazwyczaj 2-3 stałe kolimatory (40-60% maksymalnego wymiaru guza) lub kolimator o zmiennej geometrii (IRIS). Rekomendowane dawki promieniowania zależne są od lokalizacji napromienianej objętości oraz jej położenia względem narządów krytycznych. Najczęściej stosowany schemat radioterapii stereotaktycznej dla położonych obwodowo guzów płuca o maksymalnym wymiarze 3-5 cm to napromienianie objętości tarczowej do dawki całkowitej 54 Gy w trzech frakcjach 18 Gy. Dla położonych obwodowo guzów mniejszych niż 3 cm dopuszczalne jest napromienienie dawką 30-34 Gy w pojedynczej frakcji. Z kolei dla guzów w tzw. okolicy centralnej płuc stosuje się frakcjonowanie 10-12 Gy w 4-5 frakcjach do dawek całkowitych 48-60 Gy, zaś w guzach śródpiersia rekomendowany schemat to 7 frakcji po 8 Gy. Wszystkie schematy leczenia powinny być zrealizowane w czasie nie dłuższym niż 7-11 dni [1-5]. Dawka całkowita powinna być wyznaczona na izodozie 70-85%, a izodaza ta powinna pokrywać przynajmniej 95% PTV. Narządy krytyczne oraz związane z nimi ograniczenia dawki, wykorzystywane podczas planowania leczenia, przedstawione zostały w Tabeli I. W innych narządach dawki tolerancji zależą głównie od napromienianej objętości i wciąż nie są ściśle ustalone.

Pewnym zarzutem stawianym zastosowaniu systemu CyberKnife w radioterapii stereotaktycznej jest relatywnie długi czas planowania leczenia i przeprowadzania seansu terapeutycznego, co może skutkować brakiem możliwości zastosowania leczenia u chorych w złym stanie ogólnym oraz wpływać na podniesienie ogólnych kosztów leczenia. Wydaje się, że ograniczenie to nie dotyczy chorych na raka płuca, u których stosowana jest technika śledzenia guza (*Tracking*). Czas leczenia chorego z wykorzystaniem tej techniki jest często krótszy lub porównywalny w stosunku do aparatów wykorzystujących system

**Tab. I. Narządy krytyczne oraz ograniczenia dawki w zależności od systemu frakcjonowania, wykorzystywane w radioterapii stereotaktycznej nowotworowych guzów płuc. Na podstawie Timmerman R [6, 14]**

Narząd krytyczny	Objętość napromieniania	Schemat frakcjonowania (D max/frakcję)			
		1*34 Gy	3*18 Gy	5*12 Gy	7*8 Gy
Rdzeń kręgowy	jakakolwiek	12,5 Gy	7 Gy	5,5 Gy	4,0 Gy
Przelyk	jakakolwiek	14,0 Gy	9 Gy	7,0 Gy	6,0 Gy
Tchawica, oskrzele główne	jakakolwiek	16,0 Gy	10 Gy	7,5 Gy	7,0 Gy
Splot barkowy	jakakolwiek	14,0 Gy	8 Gy	6,0 Gy	4,5 Gy

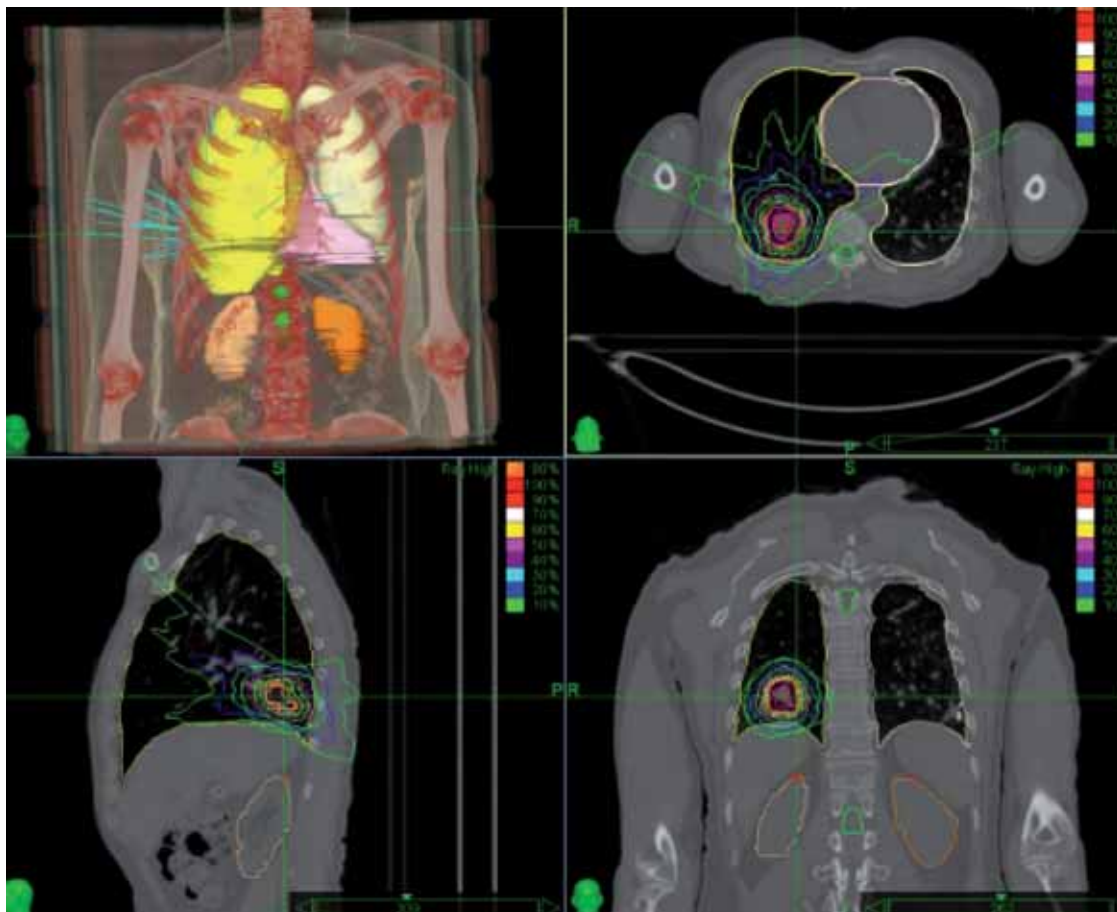
bramkowania oddechowego, gdzie wiązka terapeutyczna aktywowana jest w określonej fazie cyklu oddechowego, co skutkuje długim czasem napromieniania. Dostępne w bazie PubMed doniesienia, dotyczące efektywności kosztowej zastosowania systemu CyberKnife, nie dotyczą, co prawda, leczenia chorych na raka płuca, wskazują jednak na zadowalającą efektywność kosztową tego urządzenia [7, 8].

## Opis przypadku

Przypadek dotyczy 61-letniego chorego na niedrobnokomórkowego raka prawego płuca. W diagnostycznej tomografii komputerowej klatki piersiowej wymiary guza w obrębie płata dolnego wyniosły 25x23x22 mm. Ze względu na obciążenia internistyczne chory został zdyskwalifikowany z leczenia operacyjnego. Wykonano transtorakalną punkcję zmiany, uzyskując potwierdzenie NDRP. W zleconym badaniu PET-CT brak było wychwytu znacznika w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia i innych narządów. Chory został zakwalifikowany do radioterapii stereotaktycznej jako samodzielnej metody leczenia. Zaplanowano podanie 3 dawek frakcyjnych do dawki całkowitej 54 Gy w obszarze guza z marginesem. Leczenie przeprowadzono w czasie 10 dniowej hospitalizacji w ramach II Kliniki Radioterapii. Rozkład izodozowy planu leczenia przedstawia Rycina 7.

## Zastosowanie radioterapii stereotaktycznej u chorych na raka płuca we wczesnym stopniu zaawansowania

Pierwsze doniesienia o wykorzystaniu pozaczaszkowej radioterapii stereotaktycznej w leczeniu chorych na raka płuca we wczesnych stopniach zaawansowania pochodzą z Japonii. Uematsu w 2001 r. opublikował 5-letnie wyniki leczenia 50 chorych na NDRP w I stopniu klinicznego za-



**Ryc. 7.** Izodozowy rozkład planu leczenia w płaszczyznach: poprzecznej, strzałkowej i czołowej

awansowania, leczonych w latach 90. [9]. W grupie obejmującej 50 chorych 21 chorych nie kwalifikowało się do leczenia operacyjnego ze względu na schorzenia współistniejące, pozostali nie wyrazili zgody na proponowany zabieg chirurgiczny. Znaczna część chorych w analizowanej grupie leczona była w czasie 1-2 tygodni poprzez napromienianie obszarów tarczowych do dawki całkowitej 50-60 Gy w trakcie 5-10 frakcji radioterapii. W czasie obserwacji, której mediana wyniosła 36 m-cy (zakres 22-66 miesięcy), wyleczenie miejscowe odnotowano u 47 chorych (94%). 3-letnie przeżycia całkowite wyniosły 66%, w podgrupie kwalifikowanej jako przypadki pierwotnie operacyjne odpowiednio 88%. W trakcie obserwacji autorzy nie zanotowali działań niepożądanych SBRT, poza złamaniem żeber, które wystąpiło u 2 chorych oraz przejściowymi dolegliwościami bólowymi ze strony klatki piersiowej u 6 chorych.

W 2005 r. Nagata i wsp. przedstawił analizę 45 chorych na NDRP w I stopniu klinicznego zaawansowania, leczonych stereotaktycznie w schemacie 4 frakcji po 12 Gy w czasie 5-13 dni (mediana 12) [10]. W czasie obserwacji o medianie 30 miesięcy nie zanotowano działań niepożądanych stopnia 3. dla tkanki płucnej. Dla zaważsowania klinicznego IA 3-letnie przeżycia wolne od progresji choroby oraz przeżycia całkowite wyniosły odpowiednio 72% i 83%, zaś w grupie chorych o zaawansowaniu IB wyniosły odpowiednio 71% i 72%.

W 2007 r. Onishi i wsp. przedstawili wyniki zbiorczej analizy efektów leczenia w grupie 257 chorych napromienianych w 14 centrach radioterapii [11]. Chorych leczono w szerokim zakresie dawek frakcyjnych 3-12 Gy, podanych w czasie 1-22 frakcji. W analizowanej grupie chorych dawki całkowite zawierały się w zakresie 18-75 Gy. Na podstawie przeprowadzonej analizy autorzy określili, że grupa chorych napromienianych do Biologicznego Ekwiwalentu Dawki (BED) powyżej 100 Gy, uzyskuje lepsze odsetki wyleczeń miejscowych w porównaniu do niższej dawki (BED <100 Gy). Różnice w częstości wznów miejscowych wyniosły 8,1% vs 42,9% ( $p < 0,001$ ), na korzyść chorych leczonych z BED > 100 Gy. Podobnie, znamienne statystycznie różnica w zakresie 3-letnich przeżyć całkowitych zanotowana została w grupie napromienianych do wyższego BED (70,8% vs 30,2%,  $p < 0,05$ ).

W 2006 r. Timmerman przeprowadził prospektywne badanie II fazy, napromieniając 70 chorych w technice SBRT do dawek całkowitych 60-66 Gy, w trzech frakcjach podanych w czasie 1-2 tygodni [12]. Tak intensywny schemat radioterapii był przez niektórych chorych źle tolerowany. W czasie obserwacji, której mediana wyniosła 17,5 miesiąca, toksyczność powyżej 3. stopnia stwierdzono u 14 chorych (20%). Medianę przeżyć całkowitych określono na 32,6 miesiąca, a 2-letnie przeżycia całkowite uzyskano u 55% chorych. W grupie chorych, w której stwierdzono znaczną toksyczność, średni czas do jej wystąpienia oceniono na 10,5 miesiąca. Stwierdzono, że kilkukrotny wzrost ryzyka wystąpienia toksyczności po leczeniu związany jest z objętością tarczową CTV większą niż 10 cm<sup>3</sup>. Dodatkowo zaobserwowano różnice nasilenia działań niepożądanych w zależności lokaliza-

cji objętości tarczowej. W przypadkach, gdy guz położony był w części obwodowej płuca, rzadziej notowano toksyczność leczenia powyżej 3. stopnia w stosunku do grupy chorych napromienianych w lokalizacji przywnękowej płuc. Dwuletnie przeżycia wolne od wystąpienia poważnych powikłań po przeprowadzonym leczeniu promieniami oceniono w tej grupie na 83% vs 54% dla grupy chorych napromienianych, ze zmianami położonymi w okolicy wnęki płuca.

W 2008 r. Lagerwaard i wsp. przedstawili wyniki leczenia 206 chorych na NDRP w I stopniu klinicznego zaawansowania [13]. W analizowanej grupie chorych ponad 80% nie kwalifikowało się do zabiegu operacyjnego z powodu schorzeń współistniejących, pozostała część nie wyraziła zgody na leczenie operacyjne. We wszystkich przypadkach chorzy napromieniani byli do dawek BED >100 Gy. Zmiany obwodowe napromieniano wykorzystując schemat 3 frakcji 20 Gy (93 chorych), w przypadku gdy guz był zlokalizowany w bliskim sąsiedztwie ściany klatki piersiowej, stosowano 5 frakcji 12 Gy (99 chorych), dla guzów przylegających do serca, wnęki płuca lub narządów śródpiersia stosowano 8 frakcji 7,5 Gy (27 chorych). Odsetek wyleczeń miejscowych w analizowanej grupie chorych wyniósł 96%, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w zakresie wyleczeń miejscowych oraz częstości działań niepożądanych pomiędzy zastosowanymi schematami radioterapii stereotaktycznej.

Opierając się na wspomnianych doniesieniach RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) przeprowadziło prospektywne badanie nad wykorzystaniem radioterapii stereotaktycznej (RTOG 0236) w podgrupie chorych z guzem zlokalizowanym obwodowo [14]. W grupie 55 chorych na NDRP, położonego w obwodowych częściach płuc i nieoperacyjnych z powodów schorzeń współistniejących, przeprowadzono radioterapię stereotaktyczną dawką frakcyjną 18 Gy do dawki całkowitej 54 Gy w czasie 1-2 tygodni. Wczesne wyniki oceniające toksyczność leczenia wykazały działania niepożądane (powyżej stopnia 3.) u 15% analizowanej grupy i dotyczyły głównie przewodu pokarmowego, płuc oraz skóry, 3-letnie przeżycia w zakresie wolnym od progresji miejscowej oceniono na 91%.

W 2010 r. opublikowano doniesienie dotyczące chorych na NDRP w stopniu klinicznym IA, leczonych stereotaktycznie wyłącznie z wykorzystaniem systemu CyberKnife [15]. Vahdat przedstawił w nim wyniki napromieniań 20 chorych, z wykorzystaniem opcji *trackingu* i weryfikacji obszaru tarczowego w oparciu o wszczepione w okolicę guza znaczniki. Leczenie przeprowadzono w czasie 3-11 dni, podając 3 równe frakcje do dawek całkowitych w zakresie 42-60 Gy. W analizowanej grupie chorych w okresie obserwacji, którego mediana



wyniosła 42 miesiące, uzyskano 95% wyleczeń miejscowych oraz 2-letnie przeżycia całkowite wynoszące 90%. Podobne wyniki uzyskał Noëlle, analizując grupę 70 chorych leczonych z opcją *trackingu* systemu CyberKnife [16]. Zawansowanie miejscowe guza określono na T1 u 39 chorych, T2 w 31 przypadkach. W analizowanej grupie odsetek wyleczeń miejscowych u chorych leczonych do dawki 60 Gy w 3 frakcjach wyniósł 96% i był wyższy niż 78% – uzyskane w grupie chorych napromienianych do 45 Gy w obszarze guza płuca ( $p=0,197$ ). 2-letnie przeżycia całkowite w całej grupie wyniosły 62%, a 4 przypadki nawrotu miejscowego wystąpiły u chorych z pierwotnym zaawansowaniem miejscowym T2. Pomimo krótkiego całkowitego czasu leczenia (7-13 dni) w obu schematach leczenia nie zanotowano działań niepożądanych powyżej 3. stopnia.

Wysoki odsetek wyleczeń miejscowych oraz dobra tolerancja radioterapii stereotaktycznej sprawia, że ta nowoczesna technika wykorzystywana jest coraz powszechniej w leczeniu chorych na NDRP, u których współistnieje zaawansowana przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP). W 2011 r. Palma i wsp. przedstawił wyniki leczenia 176 chorych na NDRP w I stopniu klinicznego zaawansowania, ze współistniejącą POCHP III/IV stopnia [17]. W analizowanej grupie chorych Nasilonu Objętość Wydechowa w 1 sekundzie (FEV<sub>1</sub>), oznaczana przed leczeniem, wynosiła średnio 38%, zawierając się w przedziale 16-50% należnej wartości. Chorych napromieniano do dawki całkowitej 60 Gy z użyciem 3-8 frakcji. Pomimo zaawansowanej POCHP u wszystkich chorych poddanych leczeniu stereotaktycznemu w analizowanej grupie zanotowano głównie działania niepożądane 1. i 2. stopnia (55% leczonych), obejmujące osłabienie ( $n=55$ ), kaszel ( $n=24$ ), ból klatki piersiowej ( $n=18$ ), nudności/osłabienie apetytu ( $n=10$ ). Toksyczność leczenia określoną na 3. stopień zanotowano u 6 chorych (3%) i obejmowała ona popromienne zapalenie płuc ( $n=3$ ), złamanie żeber ( $n=2$ ) oraz krwioplucie wymagające przetoczeń KKCZ ( $n=1$ ). Odsetek wyleczeń miejscowych wyniósł 95%, przeżycia całkowite 1-, 3-, 5-letnie określono odpowiednio na 79%, 47% i 28%.

W piśmiennictwie dostępne są również dane dotyczące leczenia chorych na NDRP za pomocą radioterapii stereotaktycznej, z podaniem pojedynczej dawki promieniowania. W 2006 r. Le i wsp. przedstawili wyniki analizy nad eskalacją dawki promieniowania, podawanej w czasie pojedynczej frakcji [18]. Autorzy wykazali, że dawka 25 Gy, podana w pojedynczej frakcji, powoduje popromienne zapalenie płuc u chorych leczonych promieniami w przeszłości oraz w grupie chorych, u których objętość napromieniana według tego schematu była większa

od 50 cm<sup>3</sup>. Opierając się na uzyskanych wynikach autorzy rekomendowali napromienianie pojedynczą frakcją do 30 Gy tylko chorych uprzednio nieleczonych promieniami oraz gdy objętość napromieniana PTV jest mniejsza od 50 cm<sup>3</sup>. Roczne przeżycia wolne od progresji miejscowej wyniosły 91% dla grupy leczonej dawkami powyżej 20 Gy i 54% dla dawek niższych niż 20 Gy ( $p=0,03$ ). W 2007 r. Hof i wsp. przedstawił wyniki analizy efektów leczenia w grupie 42 chorych na NDRP w stopniu zaawansowania I lub II, leczonych pojedynczą dawką promieniowania (w zakresie od 19 do 30 Gy), z wykorzystaniem techniki stereotaktycznej [19]. Mediana obserwacji w analizowanej grupie wyniosła 15 miesięcy, 3-letnie przeżycia całkowite oraz 3-letnie przeżycia wolne od progresji choroby wyniosły odpowiednio 37,4% i 49,1%. Odsetek chorych, u których uzyskano wyleczenia miejscowe po napromienianiu, był znamienne statystycznie wyższy w grupie chorych napromienianych w zakresie wysokich dawek 26-30 Gy, w porównaniu do grupy chorych leczonych niższymi dawkami promieniowania (19-25 Gy) ( $p=0,032$ ). Pomimo wysokich dawek promieniowania, podawanych w czasie pojedynczego seansu radioterapii, w analizowanej grupie chorych autorzy nie zanotowali poważnych działań niepożądanych (powyżej 3. stopnia wg CTCAE v. 3.0) [20]. Podobne wnioski odnoszące się do tolerancji tkanki płucnej przedstawił Fritz i wsp. w 2008 r., analizując grupę 40 chorych na NDRP w I stopniu zaawansowania, leczonych z wykorzystaniem pojedynczej dawki 30 Gy [21]. W czasie obserwacji, której mediana wyniosła 18 miesięcy, wyleczenie miejscowe osiągnięto u ponad 90%, a 4-letnie przeżycia całkowite wyniosły 39%. Kolejna analiza, dotycząca eskalacji dawki promieniowania w czasie pojedynczego seansu radioterapii, przedstawiona została przez Hara'e i wsp. [22]. Autorzy przedstawili wyniki leczenia 59 chorych z guzem płuca (11 zmian pierwotnych, 48 zmian przerzutowych) o maksymalnym wymiarze do 4 cm, napromienianych w dawkach 26-34 Gy w pojedynczej frakcji. Mediana obserwacji wyniosła 12 miesięcy (2-42 miesiące), zaś 1-roczone i 2-letnie przeżycia wolne od progresji miejscowej wyniosły odpowiednio 93% i 78%. Wyższe odsetki wyleczeń miejscowych uzyskano wśród 9 chorych napromienianych dawkami powyżej 30 Gy, w porównaniu do grupy leczonej dawkami 26-30 Gy. Odczyny popromienne ze strony płuc określone powyżej 3. stopnia według CTCAE zanotowano u 1 chorego; 2-letnie przeżycia całkowite w analizowanej grupie wyniosły 41%.

Odsetki wyleczeń miejscowych, uzyskanych przy zastosowaniu różnych schematów frakcjonowania oraz krótką ocenę analizowanych grup chorych przedstawiono w Tabeli II.

W chwili obecnej trwa randomizowane badanie prospektywne, zorganizowane przez RTOG (RTOG 0915), mające porównać toksyczność i wyniki leczenia w grupie chorych na NDRP, leczonych stereotaktycznie z wykorzystaniem wielu lub jednej frakcji radioterapii. Kryteria włączenia obejmują zaawansowanie miejscowe guza T1, T2 (<5 cm), położonego obwodowo, z wykluczonym rozszewem do układu chłonnego w badaniu PET. W ramach

Tab. II. Opublikowane dane dotyczące wykorzystania radioterapii stereotaktycznej u chorych z nowotworowym guzem płuca

Autor	Liczba zmian	Dawka całkowita/Ilość frakcji	BED (Gy)	Wyleczenia miejscowe (odsetek surowy)
Uematsu [9]	50	50 Gy - 60 Gy/5-10	96-100	94%
Nagata [10]	45	48 Gy/4	105,6	98%
Onishi [11]	257	30 Gy - 84 Gy/1-14	57,6-180	86%-94%
Timmerman (2006) [12]	70	60 Gy - 66 Gy/3	180-204,6	100%
Lagerwaard [13]	206	60 Gy/3-8	105-180	96%
Timmerman (2010) [14]	55	54 Gy - 60 Gy/3	151,2-180	98%
Vahdat [15]	20	42 Gy - 60 Gy/3	100-180	95%
Noëlle [16]	70	45 Gy - 60 Gy/3	112,5-180	78%-96%
Palma [17]	176	60 Gy/3-8	105-180	95%
Hof [19]	42	19 Gy - 30 Gy/1	55,1-120	85,7%
Fritz [21]	40	30 Gy/1	120	91%
Hara [22]	59	26 Gy - 34 Gy/1	93,6-149,6 Gy	93%

wspomnianego badania chorzy randomizowani są do schematu leczenia 1) 48 Gy w 4 frakcjach w czasie 4 kolejnych dni lub 2) 34 Gy w pojedynczej frakcji. Prowadzone są również prospektywne badania randomizowane, mające porównać wyniki leczenia operacyjnego i radiochirurgii. Rekrutacja do tych badań napotyka jednak na trudności. Przykładem jest holenderskie badanie ROSEL, zamknięte przedwcześnie w bieżącym roku. Wspomniane badanie, obejmujące grupę chorych na pierwotnie operacyjnego NDRP, miało porównać wyniki pierwotnego leczenia operacyjnego i radioterapii stereotaktycznej (3x20 Gy lub 5x12 Gy). Podobnie skonstruowane badanie, z wykorzystaniem systemu CyberKnife (STARS), prowadzone jest w M. D. Anderson Cancer Center w Houston, USA. Kryteria włączenia do wspomnianego badania obejmują zaawansowanie miejscowe guza płuca T1 lub T2, a chorzy randomizowani są do pierwotnego leczenia operacyjnego lub samodzielnej radioterapii stereotaktycznej (60 Gy w 3 lub 4 dawkach frakcyjnych). Kolejne badanie nad wykorzystaniem radioterapii stereotaktycznej prowadzone jest w krajach skandynawskich. To wieloośrodkowe randomizowane badanie (SPACE – Stereotactic Precision And Conventional Radiotherapy Evaluation) próbuje porównać toksyczność i wyniki leczenia w grupie chorych na NDRP, leczonych promieniami w sposób konwencjonalny (35 frakcji do 70 Gy) oraz z wykorzystaniem radioterapii stereotaktycznej (3 frakcje do 45 Gy w obszarze tarczowym).

Omawiając piśmiennictwo dotyczące pozaczaszkowej radioterapii stereotaktycznej należy nadmienić, że zdecydowana większość przytoczonych danych, świadczących o wysokiej skuteczności tej formy radioterapii, została uzyskana za pomocą leczenia z wykorzystaniem konwencjonal-

nych przyspieszaczy liniowych. Aktualnie brak jest przekonujących dowodów na wyższą skuteczność kliniczną aparatu CyberKnife, w porównaniu z innymi typami aparatów stosowanymi w radioterapii stereotaktycznej. Istnieją jednak doniesienia ilustrujące możliwość uzyskania przy pomocy systemu CyberKnife bardziej korzystnych rozkładów izodozowych, w porównaniu z innymi technikami stereotaktycznymi, zwłaszcza w przypadku guzów zlokalizowanych w pobliżu narządów krytycznych [23, 24].

Podsumowując, pozaczaszkowa radioterapia stereotaktyczna ma istotne znaczenie w grupie chorych na NDRP, we wczesnych stopniach zaawansowania, niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego. W leczeniu chorych pierwotnie operacyjnych wykorzystanie tej metody leczenia nie powinno aktualnie wykraczać poza ramy kontrolowanych badań klinicznych.

**Dr n. med. Adam Idasiak**

II Klinika Radioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15

44-100 Gliwice

e-mail: aidasiak@op.pl

## Piśmiennictwo

1. Díaz-Santos C, Amaro J, Cardiel G i wsp. The safety and efficacy of robotic image-guided radiosurgery system treatment for intra- and extracranial lesions: a systematic review of the literature. *Radioth Oncol* 2009; 89: 245-53.



2. Chi A, Liao Z, Nguyen M i wsp. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: Clinical implications. *Radioth Oncol* 2010; 94: 1-11.
3. Hughes S, McClelland J, Tarte S i wsp. Assessment of two novel ventilatory surrogates for use in the delivery of gated/tracked radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radioth Oncol* 2009; 91: 336-41.
4. Idasiak A, Rutkowski R, Grządziel A i wsp. Wstępna ocena tolerancji i skuteczności miejscowej pozaczaszkowej radiochirurgii i radioabłacji stereotaktycznej u chorych z nowotworowym guzem płuca. *Współ Onkol* 2005; 9: 257-62.
5. Suwiński R, Ślosarek K, Rutkowski R i wsp. Implementing 4D radiotherapy into clinical practice: the applications of respiratory gated stereotactic radiosurgery for lung tumors. *Nowotwory J Oncol* 2007; 57: 34e-42e <http://www.nowotwory.edu.pl/archives.php?rok=2007&zeszyt=2>.
6. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Sem Radiat Oncol* 2008; 18: 215-22.
7. Papatheofanis F, Williams E, Chang S. Cost-utility analysis of the cyberknife system for metastatic spinal tumors. *Neurosurgery* 2009; 64: A73-A83.
8. Tarricone R, Aguzzi G, Musi F i wsp. Cost-effectiveness analysis for trigeminal neuralgia: CyberKnife vs microvascular decompression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 647-52.
9. Uematsu M, Shioda A, Suda A i wsp. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 666-70.
10. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y i wsp. Clinical outcomes of phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1427-31.
11. Onishi H, Shirato H, Nagata Y i wsp. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S94-S100.
12. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C i wsp. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4833-9.
13. Lagerwaard F, Haasbeek C, Smit E i wsp. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 685-92.
14. Timmerman RD, Paulus R, Galvin J i wsp. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303: 1070-76.
15. Vahdat S, Oermann E, Collins S i wsp. CyberKnife radiosurgery for inoperable stage IA non-small cell lung cancer: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography serial tumor response assessments. *J Hematol Oncol* 2010; 3: 6.
16. Noëlle C, Zyp V, Prévost JB i wsp. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radioth Oncol* 2009; 91: 296-300.
17. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G i wsp. Curative treatment of stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 (w druku).
18. Le QT, Loo BW, Ho A i wsp. Results of a phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 802-9.
19. Hof H, Muenter M, Oetzel D i wsp. Stereotactic single-dose radiotherapy (radiosurgery) of early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer* 2007; 110: 148-55.
20. Trotti A, Dimitrios Colevas A, Setser A i wsp. CTCAE v.3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Original research article. *Sem Radiat Oncol* 2003; 13: 176-81.
21. Fritz P, Kraus HJ, Mühlnickel W i wsp. Stereotactic, single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer and lung metastases. *Radiat Oncol* 2006; 1: 30-38.
22. Hara R, Itami J, Kondo T i wsp. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer* 2006; 106: 1347-52.
23. Shiu A, Wang CH, Ye J i wsp. Dose Distribution Comparison for the IGRT Treatment Using CyberKnife Versus Linac IMRT Stereotactic Body Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69, Suppl.: S689
24. Jain SK, Edwards M, Boike T i wsp. Dosimetric comparison of single fraction SBRT for spinal metastases using linac-based IMRT vs. CyberKnife. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78, Suppl.: S794-S795.

Otrzymano: 12 kwietnia 2011 r.

Przyjęto do druku: 20 lipca 2011 r.