

Natančno obsevanje lokalno napredovanega visokorizičnega raka prostate

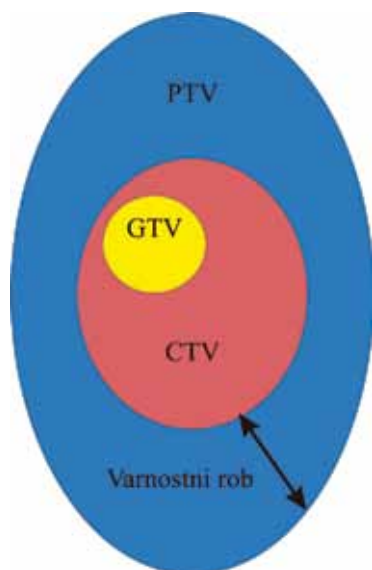
Daša Grabec, Uroš Gačnik in Borut Kragelj

Povzetek

Pri radioterapiji raka prostate je zelo pomembno oblikovati obsevalna polja tako, da se čim natančneje prilegajo volumnu, ki ga je treba obsevati. To pomeni, da moramo bolnika pri obsevanju čim natančneje nastaviti, saj s tem zmanjšamo potreben varnostni rob. Ob predpisani dozi na tarčni volumen bomo tako optimalno zaščitili kritične organe.

Slikovno vodena radioterapija (IGRT) nam omogoča zmanjšanje varnostnega roba, ki zajema dnevna premikanja prostate. Ko z natančno nastavitvijo v marker upoštevamo translacijo prostate, moramo zajeti le še rotacijo prostate.

Z analizo dnevni rotacij prostate med frakcijami prvega dela radioterapije lahko varnostni rob okoli prostate optimiziramo.



Slika 1. Kot GTV (gross tumour volume) vrišemo območje tumorja. Kot CTV (clinical target volume) vrišemo območje, kjer je GTV, in območje, kjer so verjetno prizadete okoliške bezgavke. CTV se lahko premika v bolnikovem telesu.

Pri vsaki frakciji obsevanja skušamo bolnika z laserji nastaviti enako kot pri načrtovanju obsevanja. Vendar zaradi končne natančnosti nastavitve bolnika lega CTV ni vedno povsem enaka.

Da bomo pri vsaki frakciji obsevanja CTV gotovo zajeli, moramo obsevanje načrtovati na večjem območju PTV (planning target volume), kjer upoštevamo vse možne položaje CTV. PTV vrišemo tako, da CTV povečamo za varnostni rob, ki ga sestavljata dve komponenti: premikanje CTV v bolnikovem telesu in končna natančnost nastavitve bolnika.

Njegovo optimalno velikost lahko uporabimo za drugi in tretji del radioterapije in prilagodimo obsevalni načrt (adaptivna radioterapija).

Uvod

Radioterapija je zdravljenje malignih in tudi benignih bolezni z obsevanjem. Za obsevanje v telesu ležečih tumorjev uporabljamo ionizirajoče sevanje visokih energij, ki povzročajo poškodbe v celicah. Največji učinek ima obsevanje na celice v delitveni fazi, zato je učinek obsevanja večji na tkiva s hitrejšo repopulacijo celic (npr. sluznice). Določeno škodo, ki jo v celicah povzroči ionizirajoče sevanje, znajo celice same popraviti.

Za večino tumorskih celic velja, da so občutljivejše za ionizirajoče sevanje kot zdrave celice. Za večjo občutljivost sta kriva predvsem povečana hitrost repopulacije v tumorskem tkivu in slabše delovanje popravljalnih mehanizmov tumorskih celic.

Organ	Omejitev
danka	V50 < 65 %
	V60 < 45 %
	V70 < 25 %
	Dmean < 45Gy
sigmoidno črevo	V30 < 15 %
anus	V55 < 16 %
	V60 < 5 %
	Dmean < 40 Gy
sečnik	V30 < 50 %
	V60 < 25 %
	V80 < 3 %
kolki	Dmax < 60 Gy
bulbus penis	D90 < 50 Gy

Tabela 1. Prikazane so omejitve, ki jih upoštevamo pri načrtovanju obsevanja. V50 < 65 % pomeni, da sme največ 65 % organa prejeti 50 Gy. Dmean je najvišja poprečna doza, ki jo sme prejeti zdrav organ, Dmax pa je najvišja doza, ki jo sme prejeti kateri koli del organa. D90 < 50 Gy pomeni, da mora 90 % organa prejeti dozo nižjo od 50 Gy.

S frakcioniranim zdravljenjem in primerno dnevno dozo dosežemo čim večjo razliko med učinkom obsevanja na tumorske celice in zdrave celice, kar je osnoven princip delovanja radioterapije. To pomeni, da skupno dozo porazdelimo na več dnevni obsevanj, med katerimi se bo zdravo tkivo kar najbolje obnovilo, tumorsko pa bo prizadeto ali uničeno.

Tumorje v telesu obsevamo z več obsevalnimi polji, ki se prekrivajo na območju tumorja. Tako zagotovimo najvišjo dodeljeno dozo prav na območju tumorja. Za načrtovanje obsevanja uporabljamo sistem, ki izračuna predvideno porazdelitev doze za izbrano postavitev obsevalnih polj. Za vhodne podatke uporabi bolnikove CT-slike. Z njimi ustvarimo tridimenzionalen model bolnika s podatki o elektronskih gostotah tkiva, ki so potrebne za natančen izračun doze. V tako pripravljen model vrišemo vse tarčne volumne, ki jih želimo obsevati (slika 1). Vrišemo tudi kritične organe (OAR-organ at risk), to je zdrave organe, ki jih ne želimo preveč prizadeti. Ko najdemo primerno dozno porazdelitev so izhodni podatki načrtovalnega sistema geometrijska konfiguracija obsevalnih polj in njihova energija s posameznimi obsevalnimi časi. V radioterapiji sta izrednega pomena nastavitve bolnika in njena natančnost. Kot je razloženo ob sliki 1, moramo

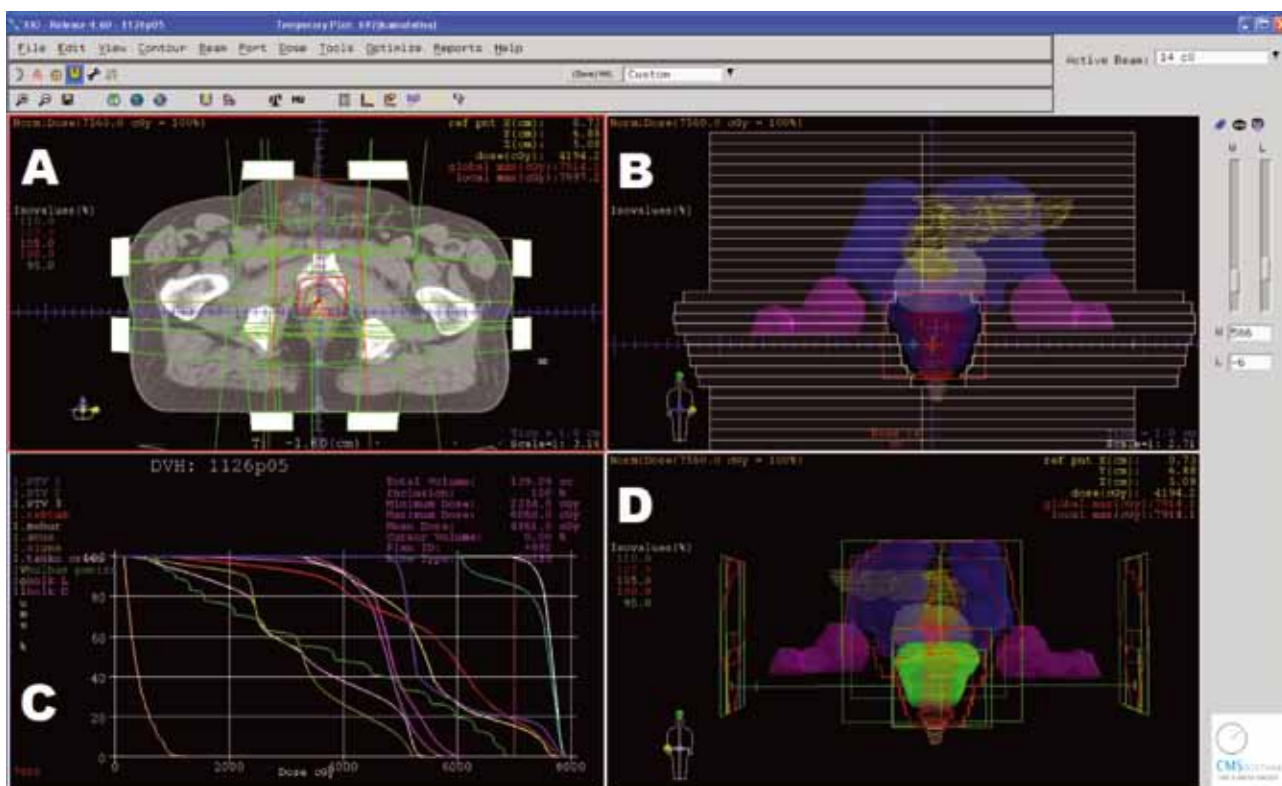
upoštevati vse možne položaje tarčnega volumna in ga pri načrtovanju obsevanja zajeti z varnostnim robom. Večji varnostni rob pa pomeni večje tveganje za kritične organe. Čim natančneje je določen varnostni rob, bolj lahko zaščitimo zdrava tkiva in zmanjšamo obsevani volumen.

Za uspešno zdravljenje z obsevanjem tumorska masa pogosto potrebuje višjo obsevalno dozo kot prizadete okoliške bezgavke. V takih primerih lahko načrtujemo postopno obsevanje različnih tarčnih volumnov (PTV1 = tarčni volumen z okoliškimi bezgavkami, PTV2 = dodatek na tumor).

INTENZIVNO MODULIRANA, SLIKOVNO VODENA RADIOTERAPIJA (obsevalna praksa)

Lokalno napredovali visokorizični lokalizirani tumor prostate lahko zdravimo z teleradioterapijo. Obsevanje poteka v 42 frakcijah po 180 cGy na dan. Postopno obsevamo tri tarčne volumne (1).

Prvi, največji tarčni volumen poleg prostate zajema tudi bezgavke v predelu medenice. Obsevamo ga 28-krat, do skupne doze 50.4 Gy. Drugi tarčni volumen, ki zajema



Slika 2. A – Prikaz enega izmed CT-rezov s postavitvijo obsevalnih polj (box tehnika). Vrisani so vsi tarčni volumni in kritični organi. Z zeleno barvo je označena izodozna krivulja pokritosti tumorskega volumna z najmanj 95% predpisane doze, z rdečo pa izodozna krivulja predpisane doze. Center obsevalnih polj smo postavili v zlati marker.
B – Pogled na bolnika od spredaj (AP). Prikazano je eno izmed polj na prostato, oblikovano z večlističnim kolimatorjem (MLC). Pod lističi vidimo strukture PTV (modro), glaveice femorja (vijolično), mehurja (rumeno), anusa (rjavo), sigme (rumeno črtasto) in danke (rdeče črtasto).
C – DVH – dozno volumski histogram prikazuje deleže volumna posameznih vrisanih struktur, ki prejmejo določeno dozo (v cGy). DVH je merilo za kvaliteto načrta. Ta je primeren za obsevanje, ko točke omejitve, opisane v tabeli 1, ležijo pod DVH-krivuljo organa.
D – 3D-prikaz obsevalnih volumnov, postavitev obsevalnih polj in pokritost prostate s predpisano dozo (zeleno).

prostato in seminalne mešičke, obsevamo petkrat, do skupne doze 59.4 Gy. Tretji tarčni volumen, ki zajema samo prostato, je obsevan še devetkrat, do skupne doze 75.6 Gy.

Z intenzitetno modulacijo obsevalnih polj (IMRT) predvidenim tarčnim volumnom dodelimo kar najbolj homogeno dozo in pri tem pazimo na zdrava tkiva. Upoštevati moramo, da žarki, ki jih usmerimo na tarčni volumen, prepotujejo različne debeline tkiva različnih elektronskih gostot. Pri obsevanju tarčnega volumna se ne moremo povsem izogniti zdravim organom, ki so za prejeto dozo različno občutljivi (2, 3, 4, 5, 6).

Pri obsevanju je treba upoštevati stroge omejitve. V tabeli 1 so prikazane mejne vrednosti za posamezne kritične organe, ki zagotavljajo, da zdravega tkiva ne poškodujemo preveč.

Izkušnje kažejo, da predpisanih omejitev ne moremo doseči, če za obsevanje uporabimo velik varnostni rob (7). Velikost varnostnega roba, ki ga moramo uporabiti ob načrtovanju obsevanja, je odvisna od tega, kako natančno poznamo lego prostate pri obsevanju. Z uporabo zlatih zrn – markerjev (premera 1.2 mm in dolžine 3 mm), ki jih vsadimo v prostato – lahko ob obsevanju natančneje in ponovljivo določimo njen položaj (8). Ob načrtovanju obsevanja center obsevalnih polj postavimo v markerje, ki so dobro vidni na CT-ju. Položaj obsevalnega polja pri obsevanju preverjamo z elektronsko portalno sliko (EPI), kjer se zlata zrna tudi dobro vidijo. Tako zagotovimo, da je prostata znotraj obsevalnih polj. Brez vsajenih zlatih zrn bi pri načrtovanju morali zajeti prostato z najmanj centimeterskim varnostnim robom, ob uporabi zlatih zrn pa ga zmanjšamo na pet do sedem milimetrov.

Opisanemu načinu obsevanja pravimo SLIKOVNO VODENA RADIOTERAPIJA ali IGRT (Image Guided RadioTherapy) (9). Omogoči nam, da enoten centimeterski varnostni rob, ki ga moramo uporabiti, ko obsevamo območje bezgavk, zmanjšamo na pet do sedem milimetrov, ko obsevamo seminalne mešičke in prostato. Tako iz obsevalnih polj, ki svetijo na prostato od strani, lažje izključimo danko in anus.

Že od leta 2006 obsevamo s slikovno vodeno radioterapijo in natančnim spremljanjem doznih omejitev na kritične organe. Na sliki 2 je prikazano, kako načrtujemo obsevanje po svojem protokolu. Natančnejše obsevanje je omogočilo povečanje obsevalne doze, kar pomeni boljšo lokalno kontrolo. Hkrati pa imajo bolniki kljub višji obsevalni dozi manj spremljajočih težav (10).

INDIVIDUALEN VARNOSTNI ROB, DOLOČEN MED OBSEVANJEM (prilagodljivo načrtovanje)

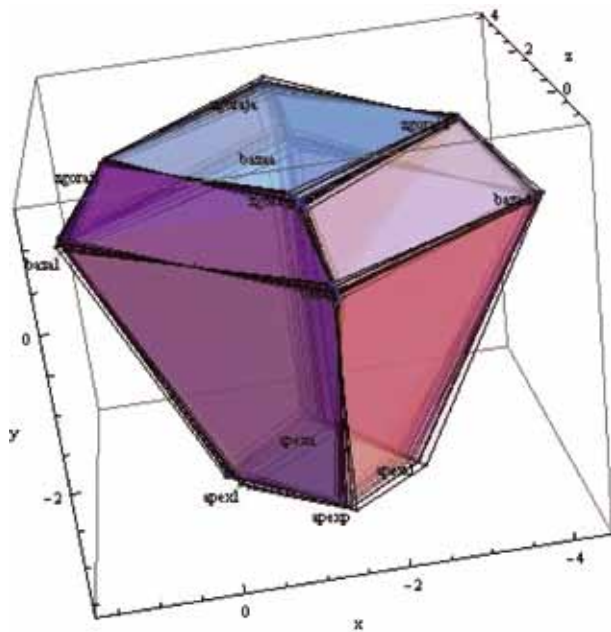
Velikost varnostnega roba pri radioterapiji prostate močno vpliva na dozo, ki jo bodo prejeli kritični organi. Zato želimo varnostni rob določiti čim natančneje, tako da bomo z dovolj veliko verjetnostjo obsevali celotno prostato in se hkrati izognili obsevanju zdravega tkiva, predvsem rektuma in danke, pa tudi mehurja, kolkov in bulbuse.

Varnostni rob pomembno zmanjšamo že z uporabo vsajenih markerjev in s slikovno vodeno radioterapijo. Z nastavitvijo izocentra v izbrani marker se izognemo večini negotovosti, ki izvira iz translacijskih premikov prostate.

Poleg translacijskih premikov lahko prostata tudi rotira in se malce deformira. Analiza rotacije prostate nas vodi do individualnega varnostnega roba. Določimo ga med prvimi frakcijami radioterapije, nato pa obsevalni načrt prilagodimo (adaptive radiotherapy).

Pri analizi deformacije in rotacije prostate nam pomagajo vsi trije v prostato vsajeni markerji. Sprememba v medsebojni legi markerjev je merilo za deformacijo prostate, medtem ko je merilo za rotacijo prostate nagib navidezne ravnine, ki jo položimo na markerje.

Na sliki 3 je prikazan skupek analiz rotacij v prvem delu obsevanja, ki pokaže, kako velik varnostni rob okoli prostate potrebujemo, da jo bomo ob obsevanju gotovo zajeli. Opazili smo, da je velikost varnostnega roba močno odvisna od bolnika. Pri nekaterih so zaznane le majhne rotacije, zato bi potrebovali manjši varnostni rob, kot smo ga predvideli, pri nekaterih pa so rotacije prostate tako pomembne, da bi morali varnostni rob celo povečati.



Slika 3. Na dvanajst točkovnem modelu prostate so prikazane rotacije prostate v zaporednih dneh radioterapije. Teh dvanajst točk smo iz CT-slik izbrali kot skrajne točke vrisane prostate. Iz prikazanega je razvidno, da je potreben varnostni rob zaradi rotacij večji v lateralnih smereh in posteriorno anteriorno kot kranio-kavdalno. Čeprav vemo, da je so kranio-kavdalni premiki prostate pomembni, jih lahko izničimo z dnevnimi nastavitvami v markerje. S prikazano analizo lahko varnostni rob okrog prostate prilagodimo posameznemu bolniku.

Sklep

Napredek tehnologije in izboljšanje obsevalnih tehnik sta nas pripeljala k natančnejši določitvi in k natančnejšemu obsevanju tarčnih volumnov. Tako je tudi pri obsevanju lokalno napredovalnega visokorizičnega lokaliziranega tumorja prostate. Slikovno vodena in intenzitetno modulirana radioterapija sta

že omogočili boljšo lokalno kontrolo in manj zapletov. Novo izboljšavo si obetamo tudi s prilagodljivim načrtovanjem.

Literatura

1. Grabec D, Kragelj B. Whole pelvic irradiation at prostate cancer. *Radiol Oncol* 2009; 43 (1): 56–64.
2. Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, Hart AA, Koper PC, Lebesque JV. Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: Normal tissue complication probability modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 11–9.
3. Skala M, Rosewall T, Dawson L, Divanbeigi L, Lockwood G, Thomas C, et al. Patient-assessed late toxicity rates and principal component analysis after image-guided radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 690–8.
4. De Meerleer GO, Villeirs GM, Vakaet L, Delrue LJ, De Neve WJ. The incidence of inclusion of the sigmoid colon and small bowel in the planning target volume in radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Oncol* 2004, 9: 573–81.
5. Fonteyne V, De Neve W, Villeirs G, De Wagter C, De Meerleer G. Late radiotherapy-induced lower intestinal toxicity (RILIT) of intensity modulated radiotherapy for prostate cancer: the need for adapting the toxicity scales and the appearance of the sigmoid colon as co-responsible organ for lower intestinal toxicity. *Radiother Oncol*. 2007; 84: 156–63.
6. Pinkawa M, Fischendick K, et al. Low-grade toxicity after conformal radiation therapy for prostate cancer – impact of bladder volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 835–41.
7. Skarsgard D, Cadman P, El-Gayed A, et al. Planning target volume margins for prostate radiotherapy using daily electronic portal imaging and implanted fiducial markers. *Radiat Oncol*. 2010; 5: 52.
8. Graf R, Wust P, Budach V, Boehmer D. Potentials of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2009; 4: 13.
9. Nairz O, Merz F, Deutschmann H, Kopp P, et al. A strategy for the use of image-guided radiotherapy (IGRT) on linear accelerators and its impact on treatment margins for prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol*. 2008; 184: 663–7.
10. Jani A B, Su A, Milano MT. Intensity – modulated versus conventional pelvic radiotherapy for prostate cancer: analysis of acute toxicity. *Urology* 2006; 67: 147–51.