

Ocena śródfrakcyjnej ruchomości gruczołu krokowego w trakcie radioterapii chorych na raka stercza

Dawid Bodusz, Grzegorz Głowacki, Leszek Miszczyk

Wstęp. Ruchomość gruczołu krokowego jest jednym z głównych problemów współczesnej radioterapii raka stercza. W związku z tym, w ostatnich latach wdraża się jako standard systemu radioterapii sterowanej obrazem, pozwalające na wizualizację tkanek miękkich. Wśród takich systemów wyróżnić możemy: tomografię komputerową kilowoltową wiązką stożkową oraz system SonArray, oparty na obrazowaniu ultrasonograficznym. Niestety, systemy te mają pewne ograniczenia w postaci zbyt długiego czasu wykonania weryfikacji, czy też subiektywności w ocenie położenia granic gruczołu krokowego na uzyskanych obrazach. Zastosowanie złotych znaczników może stanowić użyteczne narzędzie, zwiększające precyzję oceny położenia gruczołu krokowego przy zastosowaniu weryfikacji 2D/2D kV lub X-Ray, co może przyczynić się do zmniejszenia stosowanych marginesów. Jednak, przy podejmowaniu decyzji o zmniejszeniu marginesów należy również określić śródfrakcyjną ruchomość stercza.

Materiał i metoda. Wykonano 530 pomiarów śródfrakcyjnej ruchomości gruczołu krokowego w grupie chorych napromienianych z powodu raka stercza. Metodą weryfikacji ułożenia chorych był system 2D/2D kV. Położenie stercza określano na podstawie lokalizacji złotego znacznika na obrazach radiologicznych w projekcji przednio-tylnej oraz bocznej, przed rozpoczęciem napromieniania i dokonywano odpowiedniej korekty. Dwa razy w tygodniu u wszystkich chorych wykonywano zdjęcia z zastosowaniem systemu 2D/2D kV, po zakończeniu napromieniania. Na podstawie oceny położenia znacznika na obrazach, wykonanych po zakończonej sesji terapeutycznej, dokonano analizy śródfrakcyjnej ruchomości gruczołu krokowego.

Wyniki. Średnia wartości bezwzględnej ruchomości śródfrakcyjnej gruczołu krokowego wyniosła: 0,18 cm w kierunku góra-dół, 0,17 cm w kierunku przód-tył oraz 0,07 cm w kierunku prawo-lewo. Średnie wartości wektora śródfrakcyjnej ruchomości stercza różniły się istotnie statystycznie w zależności od stosowanej techniki napromieniania. Wartość ruchomości śródfrakcyjnej pomiędzy techniką IMRT a RapidArc oraz 3DCRT a RapidArc różniła się istotnie statystycznie z p równym: 0,000014 i 0,01.

Wnioski. Podczas radioterapii chorych z powodu raka stercza dochodzi do śródfrakcyjnych przesunięć gruczołu krokowego. Wartość średnia śródfrakcyjnej ruchomości stercza wzrasta wraz z czasem trwania sesji terapeutycznej. Najmniejszą śródfrakcyjną ruchomość zaobserwowano w technice RapidArc, największą w technice z modulacją intensywności wiązki (IMRT).

Assessment of intrafractional prostate mobility during radiotherapy for prostate cancer

Background. Prostate mobility is one of the problems of contemporary radiotherapy. but image-guided radiation therapy (IGRT) techniques enable soft tissues visualization. These techniques include cone beam computed tomography (CBCT) based on X-ray and SonArray based on ultrasound. The disadvantages of both these systems include their long duration and the subjectivity in the assessment of the prostate localization. Golden markers could be a very useful tool for increasing the precision of target localization using 2D/2D kV or X-Ray systems. Consequently this allows to reduce CTV margins, but the reduced margins should include possible intrafraction prostate mobility.

Material and methods. In a group of 56 irradiated prostate cancer patients we performed 530 measurements of intrafractional prostate displacement. The 2D/2D kV system was used for patient positioning. Prostate position was assessed

using implanted markers (GoldAnchor) and appropriate corrections were done. Twice a week post-treatment images (anterior-posterior and lateral) were taken. To assess intrafractional prostate mobility shifts were calculated on post-treatment images.

Results. The means of absolute values of intrafractional prostate mobility were: 0.18 cm in superior-inferior (SI) direction, 0.17 cm in anterior-posterior (AP) direction and 0.07 cm in left-right (LR) direction. The mean of vector of intrafractional prostate mobility differs significantly depending on the radiotherapy technique. The p-value for IMRT vs RapidArc, 3DCRT vs RapidArc and IMRT vs 3DCRT were 0.000014, 0.012085, 0.054445 respectively.

Conclusions. During prostate cancer radiotherapy one observes intrafractional prostate mobility. The mean of absolute values of prostate mobility increases with the duration of the radiotherapy session. The lowest prostate mobility was observed in volumetric arc therapy (RapidArc), the greatest mobility was observed in intensity modulated radiation therapy (IMRT).

Słowa kluczowe: ruchomość śródfrakcyjna, IGRT, GoldAnchor, złote znaczniki, rak gruczołu krokowego

Key words: intrafractional mobility, IGRT, GoldAnchor, golden markers, prostate cancer

Wstęp

Wprowadzenie do klinicznej praktyki radioterapii sterowanej obrazem pozwoliło na zwiększenie odtwarzalności ułożenia chorych w trakcie całego procesu leczenia promieniami. Codzienna weryfikacja minimalizuje prawdopodobieństwo wystąpienia błędu geometrycznego w podaniu wiązki promieniowania, wynikłego z niedoskonałości stosowanych markerów zewnętrznych oraz systemów służących stabilizacji [1, 2]. Ponadto, we współczesnych systemach IGRT uwzględniono możliwość obrazowania nie tylko struktur kostnych, ale również tkanek miękkich [3-6]. Ma to szczególne znaczenie między innymi w przypadku radioterapii chorych leczonych z powodu raka stercza. Prostata jest narządem cechującym się znaczną ruchomością wewnętrzną i jak podaje wielu autorów, pozycjonowanie chorych względem struktur kostnych jest niewystarczające [7, 8]. W związku z powyższym, obecnie obserwuje się trend polegający na pozycjonowaniu chorych poddanych radioterapii raka stercza przy zastosowaniu metod pozwalających na określenie położenia obszaru tarczowego, jakim jest gruczoł krokowy. Do technik IGRT pozwalających na obrazowanie stercza zaliczyć można *cone-beam computed tomography* (CBCT) czyli tomografię komputerową jedną stożkową wiązką kilowoltową [2-4] oraz SonArray, wykorzystujący do obrazowania ultrasonografię [5, 6]. W obu tych systemach można uwidocznnić gruczoł krokowy. Wadą CBCT jest jednak długi czas wykonania weryfikacji, co może stanowić ograniczenie logistyczne i kliniczne. Ponadto granice gruczołu krokowego na uzyskanych obrazach nie zawsze są wyraźne. W przypadku stosowania systemu SonArray pewną niedogodność stanowi odpowiednie przygotowanie chorego do weryfikacji i subiektywizm oceny obrazowania w USG.

Zastosowanie markerów stanowi alternatywę dla wyżej wymienionych metod [9]; poszerzając możliwości systemów radioterapii sterowanej obrazem, które do tej pory wykorzystywane były do pozycjonowania chorych względem struktur kostnych. Znacznik jest bardzo dobrze widoczny na obrazach kilowoltowych, które można uzyskać z wykorzystaniem powszechnych systemów IGRT, takich jak X-Ray i 2D/2D kV.

Weryfikacja ułożenia względem obszaru tarczowego może, w dalszej perspektywie, umożliwić zmniejszenie

napromienianej objętości. Przy ograniczaniu stosowanego marginesu należy jednak sprawdzić wartość śródfrakcyjnej ruchomości obszaru zainteresowania.

Metoda weryfikacji położenia gruczołu krokowego na podstawie lokalizacji znacznika stosowana jest rutynowo u wszystkich chorych napromienianych z powodu raka stercza w Gliwickim Oddziale Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie od maja 2009 r.

Cel pracy

Celem pracy jest określenie śródfrakcyjnej ruchomości gruczołu krokowego, która może mieć istotne znaczenie przy określaniu marginesów dla klinicznego obszaru napromieniania (CTV).

Materiał i metoda

Oceny śródfrakcyjnej ruchomości stercza dokonano na podstawie analizy 530 pomiarów zebranych podczas napromieniania 56 chorych leczonych z powodu raka gruczołu krokowego. Grupę 15 chorych napromieniano techniką radioterapii konformalnej (3DCRT), 11 chorych techniką z modulacją intensywności dawki (IMRT) oraz 30 chorych techniką łukową RapidArc, pozwalającą na objętościowe modyfikowanie rozkładu dawki w czasie obrotu głowicy przyspieszacza liniowego. Modyfikowanie rozkładu dawki w technice RapidArc odbywa się w wyniku zmiany trzech parametrów w trakcie realizacji wiązki promieniowania: szybkości obrotu głowicy, pozycji listków kolimatora oraz mocy dawki.

U wszystkich chorych jako stabilizację zastosowano maskę termoplastyczną. Podana dawka całkowita wynosiła 76 Gy. Część chorych w pierwszym etapie leczenia napromieniano z uwzględnieniem układu chłonnego miednicy.

Każdorazowo, przed rozpoczęciem napromieniania, chory byli pozycjonowani z zastosowaniem systemu 2D/2DkV. Położenie stercza określano na podstawie lokalizacji złotego znacznika na obrazach radiologicznych w projekcji przednio-tylnej oraz bocznej i dokonywano odpowiedniej korekty przed rozpoczęciem seansu radioterapii. Znacznik w postaci tzw. „złotej kotwiczki” (Gold Anchor) wszczepia się do stercza przed rozpoczęciem właściwych procedur planowania leczenia. Umieszczenie znacznika w gruczole krokowym odbywa się z zastosowaniem cienkiej prowadnicy (średnica 0,71 mm) pod kontrolą ultrasonografii transrektalnej. Po około jednym tygodniu od implantacji wykonywana jest tomografia komputerowa. Na obrazach tomograficznych, oprócz standardowych obszarów, obrysowuje się znacznik. Kontur ten wykorzystywany jest podczas codziennej weryfikacji na aparacie terapeutycznym, polegającej na dopasowaniu widocznego znacznika do obrysu markera.

Następnie dokonuje się ewentualnej korekty ułożenia chorego poprzez ruch stołem, zgodny z uzyskanymi wartościami przesunięć w kierunku: góra-nogi, przód-tył, prawo-lewo [9].

Stosowany marker jest drutem wielkości 20 mm i średnicy 0,28 mm, wykonanym ze złota. Na całej jego długości, w odstępach 2 mm, znajdują się nacięcia. Podczas implantacji, znacznik załamuje się w kilku miejscach (odpowiadających nacięciom) pod wpływem oporu tkanki, przyjmując stabilną formę. Ze względu na specyficzne właściwości i budowę, uniemożliwiająca migrację wewnątrz tkanki, wystarczające jest stosowanie pojedynczego znacznika.

Śródfrakcyjną ruchomość określono na podstawie zdjęć kilowoltowych w projekcji bocznej i przednio-tylnej, uzyskanych przy zastosowaniu systemu 2D/2D kV. Zdjęcia te wykonywano po zakończonej sesji terapeutycznej, dwa razy w tygodniu, u każdego chorego. Wartości uzyskane podczas oceny położenia znacznika na powyższych obrazach określają ruchomość gruczołu krokowego podczas jednego seansu radioterapii.

Charakter rozkładów zmierzonych śródfrakcyjnych przesunięć określono na podstawie testu Kołgomorowa-Smirnowa. Ze względu na brak rozkładu normalnego w badanych próbach do analizy statystycznej zastosowano test U Manna-Whitneya.

Wyniki

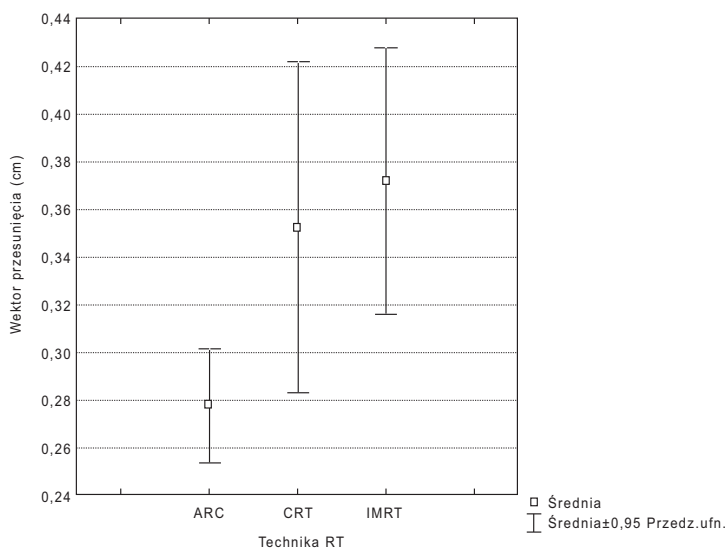
Średnia wartości bezwzględnej ruchomości śródfrakcyjnej gruczołu krokowego dla kierunku góra-dół (SI), przód-tył (AP) oraz prawo-lewo (LR) wyniosła odpowiednio: 0,18 cm, 0,17 cm i 0,07 cm. Wartość minimalną,

maksymalną oraz odchylenie standardowe przedstawia Tabela I. W technice łukowej (RapidArc) średnia wartości bezwzględnej ruchomości oraz odchylenie standardowe, wyrażone w centymetrach, wyniosły: 0,16 i 0,19 w kierunku AP, 0,16 i 0,16 w kierunku SI, 0,07 i 0,07 w kierunku LR. W technice konformalnej (3DCRT) wartości te wyniosły: 0,23 z SD=0,30 w kierunku AP, 0,16 z SD=0,165 w kierunku SI oraz 0,07 z SD=0,09 w kierunku LR. W technice dynamicznej z modulacją intensywności dawki (IMRT) średnia wartości bezwzględnej i odchylenie standardowe wyniosły: 0,25 i 0,17 w kierunku AP, 0,22 i 0,16 w kierunku SI oraz 0,07 i 0,08 w kierunku LR. Wartość średnia wektora ruchomości śródfrakcyjnej w technice ARC, 3DCRT oraz IMRT wyniosła odpowiednio: 0,27 z SD=0,23; 0,34 z SD=0,31; 0,37 z SD=0,20 (Ryc. 1). Różnice istotne statystycznie zaobserwowano pomiędzy wynikami uzyskanymi w technice dynamicznej IMRT i technice łukowej RapidArc oraz pomiędzy 3DCRT i RapidArc (Tab. II).

Wartość średnia czasu napromieniania wyniosła 9 minut i 38 sekund, z odchyleniem standardowym 3 minuty i 28 sekund. Wartość średnia czasu napromieniania w technice łukowej RapidArc, dynamicznej IMRT i konformalnej 3DCRT wyniosła odpowiednio: 8 minut 29 sekund, 14 minut i 1 sekunda oraz

Tab. I. Średnia, mediana, minimum, maksimum oraz odchylenie standardowe śródfrakcyjnej ruchomości gruczołu krokowego (cm)

Kierunek	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Przód-tył	0,18	0,10	0,0	2,0	0,22
Góra-dół	0,17	0,10	0,0	1,0	0,16
Prawo-lewo	0,07	0,10	0,0	0,5	0,08
Wektor	0,29	0,22	0,0	2,0	0,24



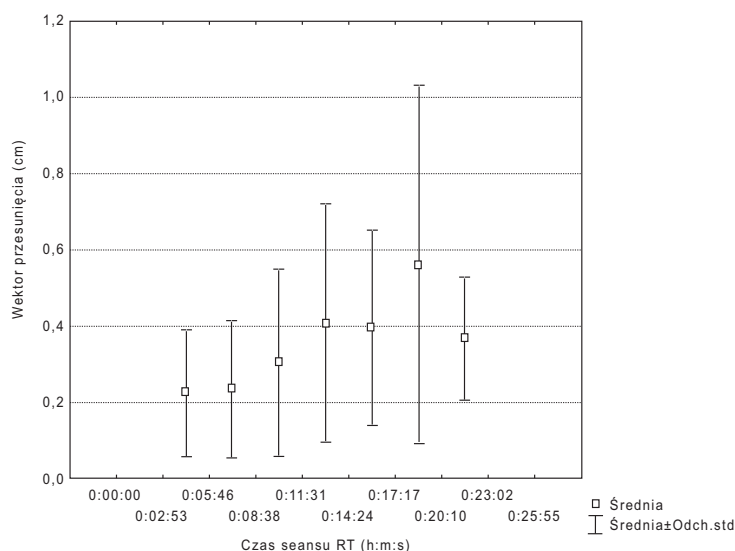
Ryc. 1. Wartość średnia wektora śródfrakcyjnej ruchomości w technice RapidArc, 3DCRT oraz IMRT

Tab. II. Wartość p dla określenia znamienności statystycznej pomiędzy śródfrakcyjną ruchomością gruczołu krokowego oraz czasem napromieniania w poszczególnych technikach radioterapii

	AP	SI	LR	Wektor	Czas
IMRT vs ARC	0,00001	0,002	0,8	0,000014	0,000(...)
3DCRT vs ARC	0,01	0,9	0,7	0,01	0,000(...)
IMRT vs 3DCRT	0,09	0,008	0,9	0,05	0,000(...)

Tab. III. Wartość średnia, minimum, maksimum oraz odchylenie standardowe czasu napromieniania w poszczególnych technikach radioterapii

Technika	n	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
RapidArc	381	8 min. 29 sek.	4 min. 23 sek.	17 min. 56 sek.	2 min. 36 sek.
IMRT	60	14 min. 1 sek.	10 min. 0 sek.	22 min. 51 sek.	2 min. 44 sek.
3DCRT	87	11 min. 41 sek.	7 min. 30 sek.	36 min. 29 sek.	3 min. 53 sek.



Ryc. 2. Wartość średnia wektora śródfrakcyjnej ruchomości gruczołu krokowego w zależności od czasu trwania seansu radioterapii

11 minut i 41 sekund. Wartość minimalną, maksymalną oraz odchylenie standardowe czasu napromieniania w poszczególnych technikach przedstawia Tabela III. Wartość średnia wektora śródfrakcyjnej ruchomości gruczołu krokowego wzrastała wraz ze wzrostem czasu napromieniania (Ryc. 2). Czas napromieniania w poszczególnych technikach różnił się istotnie statystycznie (Tab. II).

Dyskusja

Analizowany materiał wskazuje na występowanie śródfrakcyjnej ruchomości gruczołu krokowego w kierunkach: góra-dół, przód-tył, prawo-lewo. Ruchomość ta opisywana jest przez innych autorów na podstawie oceny obrazów wykonanych przed i po napromienianiu [10-12]

lub przy zastosowaniu systemu Calypso [13, 14]. W badaniu tym zaniedbano śródfrakcyjną rotację gruczołu krokowego, którą opisał w swojej pracy Aubry i wsp. [12]. Największa ruchomość charakterystyczna jest dla kierunku góra-dół oraz przód-tył [10-14], niezależnie od stosowanej techniki napromieniania. Wartość ruchomości gruczołu krokowego wzrasta wraz z czasem napromieniania, przy czym należy wziąć pod uwagę, że wartość ta oceniana jest na podstawie zdjęć wykonanych przed rozpoczęciem napromieniania i bezpośrednio po napromienieniu. Tak zebrane dane nie zawierają informacji o pełnej ruchomości stercza w trakcie radioterapii, pomijając między innymi ruchomość oddechową. Analiza śródfrakcyjnej ruchomości stercza na podstawie opisywanej metody, zdaniem Noel'a i wsp., nie jest zbyt czułą metodą pomiaru [11]. Pomimo tego, uzyskane wyniki mogą stanowić

podstawę do określenia marginesu dla klinicznego obszaru napromieniania. Średnią wartość ruchomości można określić jako błąd systematyczny, a odchylenie standardowe jako błąd randomowy i zastosować wzór na określenie marginesu, zaproponowany przez van Herk'a i wsp. [15].

Na śródfrakcyjną ruchomość gruczołu krokowego wpływ może mieć czas napromieniania. Jak pokazano na Rycinie 2, wraz ze wzrostem czasu seansu radioterapii zwiększała się wartość średnia ruchomości. Ponieważ średnia długość seansu napromieniania związana jest również ze stosowaną techniką radioterapii (Tab. III.), wartość śródfrakcyjnej ruchomości stercza zwiększa się w przypadku napromieniania metodą, przy której czas napromieniania jest znamienne dłuższy. Największa ruchomość obserwowana była w technice IMRT, najmniejsza w technice łukowej RapidArc. Sugeruje to możliwość modyfikacji stosowanych marginesów w zależności od techniki napromieniania.

Margines, obliczony zgodnie ze wzorem van Herka ($M=2,5\sigma+0,7\sigma$), w technice RapidArc wynosi 0,5 cm wzdłuż osi AP, 0,5 cm wzdłuż osi SI oraz 0,2 cm wzdłuż osi LR. W technice IMRT wartość marginesu wzdłuż osi AP, SI oraz LR wynosi odpowiednio: 0,7 cm, 0,7 cm oraz 0,2 cm. W grupie chorych napromienianych z zastosowaniem techniki konformalnej 3DCRT obliczony margines wynosi: 0,8 cm, 0,5 cm oraz 0,2 cm odpowiednio wzdłuż osi AP, SI oraz LR. Spośród prezentowanych technik radioterapii, RapidArc pozwala na największe ograniczenie marginesu dla klinicznej objętości napromieniania.

Obecnie, w gliwickim Centrum Onkologii decyzja o zastosowaniu zmniejszonych marginesów w radioterapii chorych z powodu raka gruczołu krokowego, u których wykonuje się codzienną weryfikację z zastosowaniem złotego znacznika, podejmowana jest indywidualnie, w zależności od klinicznego stanu chorego. Marginesy obliczone dla poszczególnych technik nie są standardem postępowania, ze względu na brak informacji o pełnej ruchomości stercza w trakcie realizacji seansu radioterapii i związanym z tym ryzykiem niedopromienienia.

Wnioski

1. Podczas napromieniania chorych z powodu raka gruczołu krokowego występuje zjawisko śródfrakcyjnej ruchomości stercza.
2. Wartość śródfrakcyjnej ruchomości stercza wzrasta wraz z wydłużeniem czasu napromieniania.
3. Technika napromieniania pozwalającą zminimalizować śródfrakcyjną ruchomość gruczołu krokowego jest RapidArc.

Dawid Bodusz

Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże AK 15, 44-100 Gliwice
e-mail: dawidbodusz@o2.pl

Piśmiennictwo

1. Wong JR, Grimm L, Uematsu M i wsp. Imageguided radiotherapy for prostate cancer by CTlinear accelerator combination: prostate movements and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 561-9.
2. Sorcini B, Tilikidis A. Clinical application of image-guided radiotherapy, IGRT (on the Varian OBI platform). *Cancer Radiother* 2006; 10: 252-7.
3. Miszczyk L, Leszczyński W, Szczepanik K i wsp. Porównanie dwóch metod radioterapii sterowanej obrazem (IGRT) chorych na raka stercza-CBCT i 2D-2D kV. *Przegl Lek* 2008; 65: 7-8.
4. Miszczyk L, Majewski W, Szczepanik K i wsp. IGRT of prostate cancer patients based on CBCT and kV image. Comparison of two immobilization systems. *Strahlentherapie und Onkologie* 2007, 183: 72.
5. Bodusz D, Miszczyk L. Weryfikacja położenia gruczołu krokowego przy użyciu ultrasonografii 3D (SonArray) u chorych na raka stercza poddanych radioterapii – prezentacja metody. *Onkologia Info* 2008, 5: 15-20.
6. Peignaux K, Truc G, Barillot I i wsp. Clinical assessment of the use of the Sonarray system for daily prostate localization. *Radiother Oncol* 2006; 8: 176-8.
7. Lattanzi J, McNeeley S, Pinover W i wsp. A comparison of daily CT localization to a daily ultrasound-based system in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 719-25.
8. Bodusz D., Miszczyk L. Porównanie weryfikacji portalowej i ultrasonograficznej z zastosowaniem systemu PortalVision i SonArray u chorych na raka stercza poddanych radioterapii. *Współ Onkol* 2010; 14: 5: 297-301.
9. Głowacki G, Majewski W, Kulig R i wsp. Zastosowanie złotych znaczników w radioterapii kierowanej obrazem u chorych na raka gruczołu krokowego. *Onkologia Info* 2009; 6: 148-151.
10. Nederveen AJ, van der Heide UA, Dehnad H i wsp. Measurements and clinical consequences of prostate motion during a radiotherapy fraction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 206-14.
11. Noel C, Parikh PJ, Roy M i wsp. Prediction of intrafraction prostate motion: accuracy of pre- and post-treatment imaging and intermittent imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 692-8.
12. Aubry JF, Beaulieu L, Girouard LM i wsp. Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 30-9.
13. Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y i wsp. Three-dimensional intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1117-23.
14. Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A i wsp. Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1088-98.
15. van Herk M, Remeijer P, Rasch C i wsp. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1121-35.

Otrzymano: 31 stycznia 2011 r.

Przyjęto do druku: 16 marca 2011 r.