

## Próba oceny jakości radioterapii na podstawie analizy planów leczenia napromienianiem 5 dzieci z rozpoznaniem nerwiaka zarodkowego w stopniu IV

Elżbieta Korab-Chrzanowska

*Wstęp.* Jakość leczenia napromienianiem ma zasadnicze znaczenie dla częstości występowania wznów miejscowych oraz dla zapobiegania późnym powikłaniom radioterapii, szczególnie w odniesieniu do tkanek zdrowych znajdujących się w bliskim sąsiedztwie nowotworu.

*Cel pracy.* Próba oceny jakości leczenia napromienianiem 5 dzieci z rozpoznaniem nerwiaka zarodkowego w stopniu IV na podstawie zgodności z wytycznymi protokołu radioterapii. Ocena trudności wynikłych z realizacji protokołu.

*Materiał i metoda.* Analizie poddano plany leczenia radioterapią 5 dzieci z rozpoznaniem neuroblastoma w stopniu IV. Troje dzieci leczono w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie. Dwoje w innych ośrodkach radioterapii w Polsce. *Wyniki.* Najczęstszym odstępstwem od założeń protokołu było stosowanie techniki pól skośnych zamiast zalecanej techniki AP-pól przeciwległych oraz brak planowania leczenia w oparciu o przedoperacyjne KT. Kolejne to trudności techniczne – brak możliwości wykonania fuzji zdjęć KT z przed- i pooperacyjnych oraz niemożność wgrzywania planów leczenia na nośniki elektroniczne lub płyty CD.

*Wnioski.* Udział w międzynarodowych badaniach klinicznych wpływa znacząco na poprawę jakości prowadzonego leczenia. Należy dążyć do lepszej współpracy pomiędzy ośrodkami pediatrycznymi a zakładami radioterapii, gdzie leczy się dzieci napromienianiem. Radioterapia pediatryczna powinna być prowadzona w wysokospecjalistycznych jednostkach, w pełni przygotowanych merytorycznie i aparaturowo do terapii dzieci. Nawet w trakcie realizacji programu jego sztywne założenia mogą ulec zmianie, jeśli mają na celu dobro pacjenta.

### An attempt at assessing the quality of radiotherapy based on the analysis of irradiation therapy plans in five children with stage IV neuroblastoma

*Introduction.* Radiotherapy treatment quality is of paramount importance in preventing local relapses and late radiotherapy complications, especially those involving normal tissues near the primary tumor.

*Aim of the study.* To assess the quality of irradiation treatment in five children with stage IV neuroblastoma based on the adherence to radiotherapy protocol recommendations and the evaluation of problems associated with protocol implementation.

*Material and method.* The analysis included plans of irradiation therapy in five children with stage IV neuroblastoma, three of whom had been treated at the University Children's Hospital of Cracow, and two – in other Polish radiotherapy centers.

*Results.* The most common protocol deviation was the use of oblique fields rather than the recommended AP-opposite fields technique, followed by a failure to plan the therapy basing on preoperative CT scans. Other technical problems involved the inability of fusing pre and postoperative CT scans, as well as the inability of recording treatment plans on discs or CD's.

*Conclusions.* Participation in international multicenter clinical trials significantly improves the quality of treatment. One should strive for better collaboration between pediatric centers and radiotherapy departments. Pediatric radiotherapy should be provided by highly specialised centers with appropriate knowledge and equipment. Even in the course of protocol implementation, its strict assumptions may be changed for the benefit of the patients.

**Słowa kluczowe:** radioterapia, dzieci, nerwiak zarodkowy

**Key words:** radiotherapy, children, neuroblastoma

## Wstęp

*Neuroblastoma* w IV stopniu zaawansowania klinicznego stanowi poważne wyzwanie terapeutyczne [1-3]. Obowiązujący program leczenia dzieci z tą chorobą zakłada, że poddane radioterapii powinny być obszary, z których pierwotnie wywodził się nowotwór. Radioterapię stosuje się po megachemioterapii i zabiegu operacyjnym. Tak intensywne leczenie wiąże się z szeregiem powikłań, a prowadzone jest celem uzyskania poprawy wyników w tej jednostce chorobowej. Ocena jakości leczenia napromienianiem, szczególnie u dzieci, stanowi obecnie przedmiot wielu badań klinicznych. Nowoczesne metody leczenia z zastosowaniem radioterapii konformalnej, techniki intensywnej modulacji dawki czy radioterapii stereotaktycznej, pozwalają na maksymalną ochronę tkanek zdrowych przy jednoczesnym podaniu jak najwyższej skutecznej dawki radioterapii niezbędnej do wyleczenia pacjenta [4].

## Cel pracy

Próba oceny jakości leczenia radioterapią na podstawie danych o realizacji wytycznych programu E-SIOP *Neuroblastoma* w różnych ośrodkach w Polsce u dzieci z rozpoznaniem *neuroblastoma* w IV stopniu klinicznym.

## Materiał i metoda

Leczeniu napromienianiem poddano 5 pacjentów. U wszystkich stwierdzono nowotwór o typie histologicznym *neuroblastoma* w IV stopniu zaawansowania klinicznego. Troje dzieci było leczonych w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym (USD) w Krakowie, dwoje w innych ośrodkach radioterapii w Polsce. W grupie tej była 1 dziewczynka oraz 4 chłopców. Wiek dzieci w trakcie leczenia napromienianiem wynosił od 2,5 lat do 9 lat, średnia 5 lat. U 2 dzieci nowotwór pierwotnie wywodził się z prawego nadnercza, u pozostałych dwojga z lewego. U jednego pacjenta, 9 letniego, rozpoznano nowotwór w obrębie klatki piersiowej.

Wszystkie dzieci leczono według założeń programu E-SIOP *Neuroblastoma*. Program zakładał wykonanie KT do planowania leczenia w pozycji terapeutycznej, przed oraz po zabiegu operacyjnym. Pacjenci powinni być napromieniani techniką AP-pół przeciwstawnych lub przeciwległych, tak aby uzyskać homogenną dawkę w terenie kregosłupa (uniknięcie skoliozy). Obszar guza (*target*) powinien być wrysowany w oparciu o badanie KT przedoperacyjne, z uwzględnieniem przemieszczenia narządów po operacji, optymalnie przy pomocy fuzji zdjęć przed- i pooperacyjnych. Obszar marginesu – PTV (*planning target volume*), w przypadku gdy w obszarze radioterapii mogłaby się znaleźć druga, zdrowa nerka, powinien być ograniczony do niezbędnego minimum. Pacjentów należało napromieniać wiązką promieni X, uzyskiwaną z akceleratora liniowego. Energia wiązki promieniowania wynosiła 6 lub 10 MV. Dawka całkowita na guz wynosiła 21 Gy w 14 frakcjach. Radioterapię poddaje się okolice pierwotnego nowotworu oraz zajęte okoliczne węzły chłonne. Nie napromienia się ognisk przerzutowych.

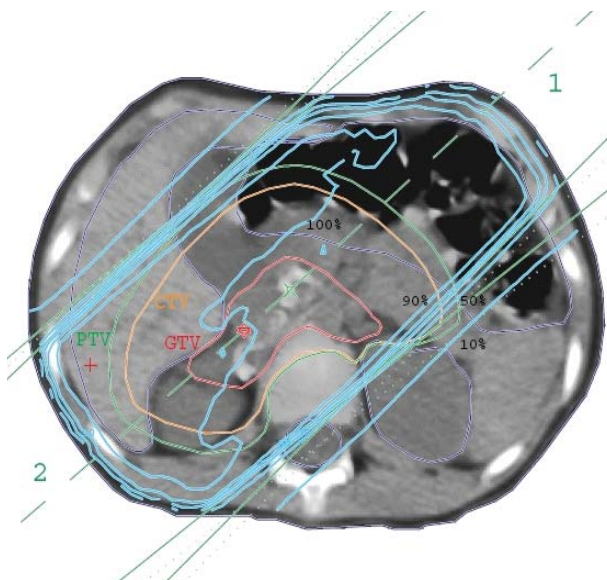
Planowanie leczenia napromienianiem we wszystkich ośrodkach wykonano w oparciu o komputerowe systemy planowania leczenia 3D, zgodnie z założeniem programu.

## Wyniki

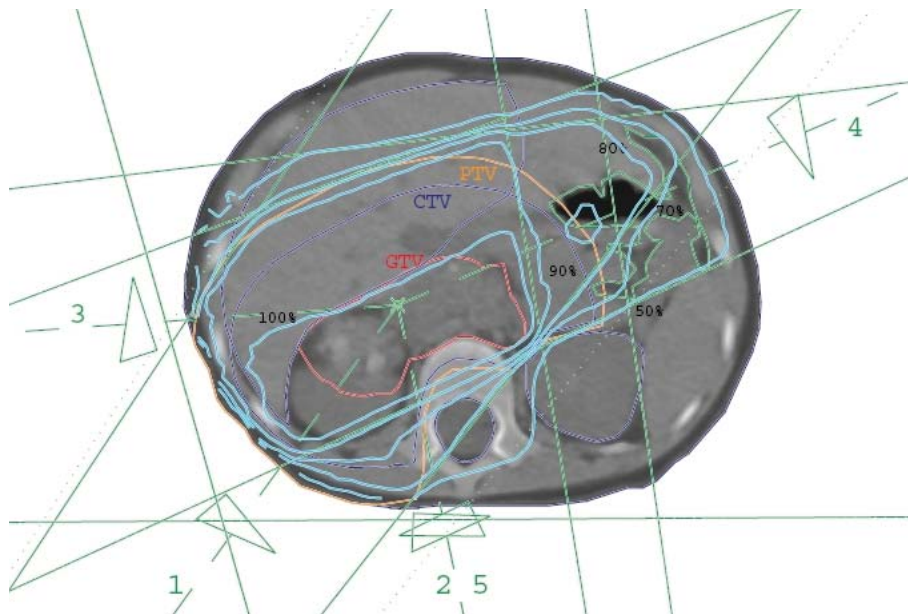
Badana grupa dzieci ukończyła leczenie radioterapią w zaplanowanym czasie. Nie obserwowano ostrych odczynów popromiennych, spadków wartości morfotycznych krwi oraz biegunek u dzieci napromienianych na teren jamy brzusznej. Przeprowadzona kontrola planów leczenia wykazała następujące odstępstwa od założeń programu.

U 3 pacjentów, wykonano badanie KT w unieruchomieniu do planowania leczenia przed zabiegiem operacyjnym usunięcia resztkowej masy guza, pozostałej po chemioterapii. U pacjentów po operacji ponownie wykonywano badanie KT w unieruchomieniu. Planowanie leczenia odbywało się w oparciu o oba badania. U dwojga dzieci planowanie odbywało się wyłącznie w oparciu o badanie KT, wykonane po operacji. U 3 dzieci zastosowano zgodną z założeniem programu technikę radioterapii AP. U 1 dziecka zastosowano technikę 2 pól skośnych (Ryc. 1), 1 dziecko napromieniano konformalnie z zastosowaniem wielu pól oraz pól wiązek (Ryc. 2). Dla obu pacjentów wykonano też plan leczenia według zalecanej techniki AP (Ryc. 3, 4).

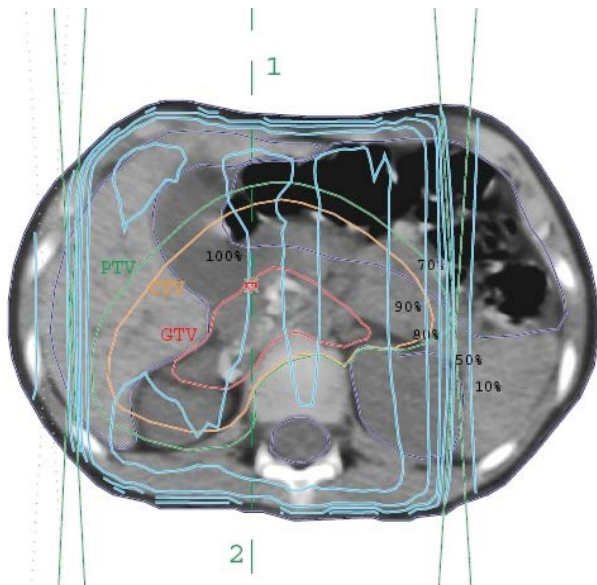
Histogramy dla zdrowej lewej nerki oraz wątroby obu pacjentów wykonano dla techniki AP oraz techniki konformalnej i dwóch pól skośnych. Wyniki porównań histogramów przedstawiają Ryciny 5-8. U 3 dzieci wyznaczono *target*: GTV (*gross tumor volume*), CTV (*clinical target volume*) oraz PTV, w oparciu o zdjęcia KT wykonane w unieruchomieniu przed operacją oraz po operacji. U pozostałych 2 dzieci wyznaczono: PTV lub CTV oraz samo PTV. Obszar wyznaczono w oparciu o KT po operacji. KT w unieruchomieniu przed operacją nie wykonano. U wszystkich dzieci obliczono histogramy dla wątroby i nerek oraz u 3 pacjentów dla rdzenia kręgowego. Dla 1 dziecka z lokalizacją nowotworu w klatce piersiowej wykonano histogramy dla obu płuc oraz serca. Do analizy celem oceny jakości prowadzonego leczenia przedstawiono plany leczenia wszystkich dzieci. Z przy-



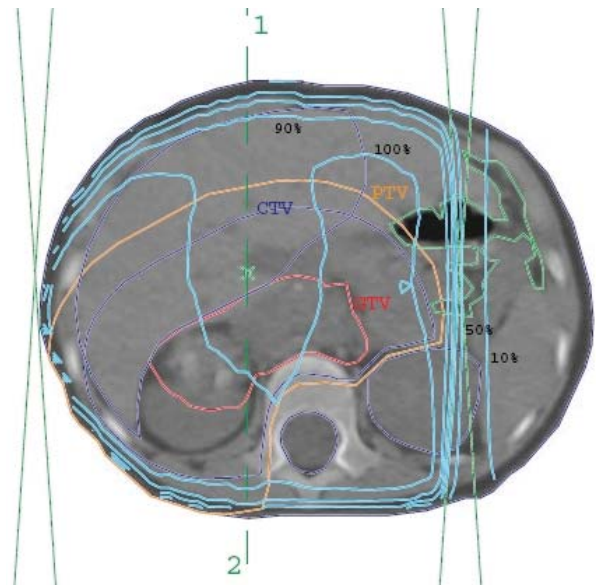
Ryc. 1. Pacjent CH. Rozkład dawki – technika 2 pól skośnych



Ryc. 2. Pacjent MD. Rozkład dawki – technika konformalna



Ryc. 3. Pacjent CH. Rozkład dawki – technika AP



Ryc. 4. Pacjent MD. Rozkład dawki – technika AP

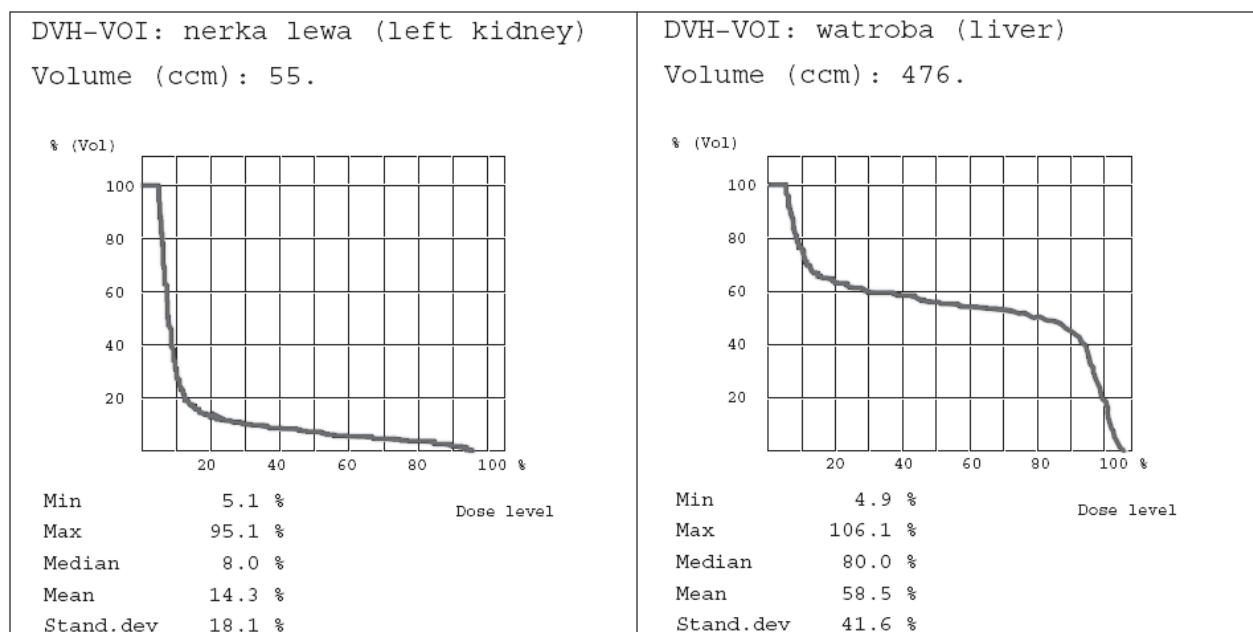
czyn technicznych u 2 dzieci nie dostarczono do kontroli wgranych, całościowych planów leczenia, a jedynie cząstkowe wydruki z obszaru kilku skanów, co uniemożliwiło dokładną kontrolę jakości stosowanego leczenia.

### Dyskusja

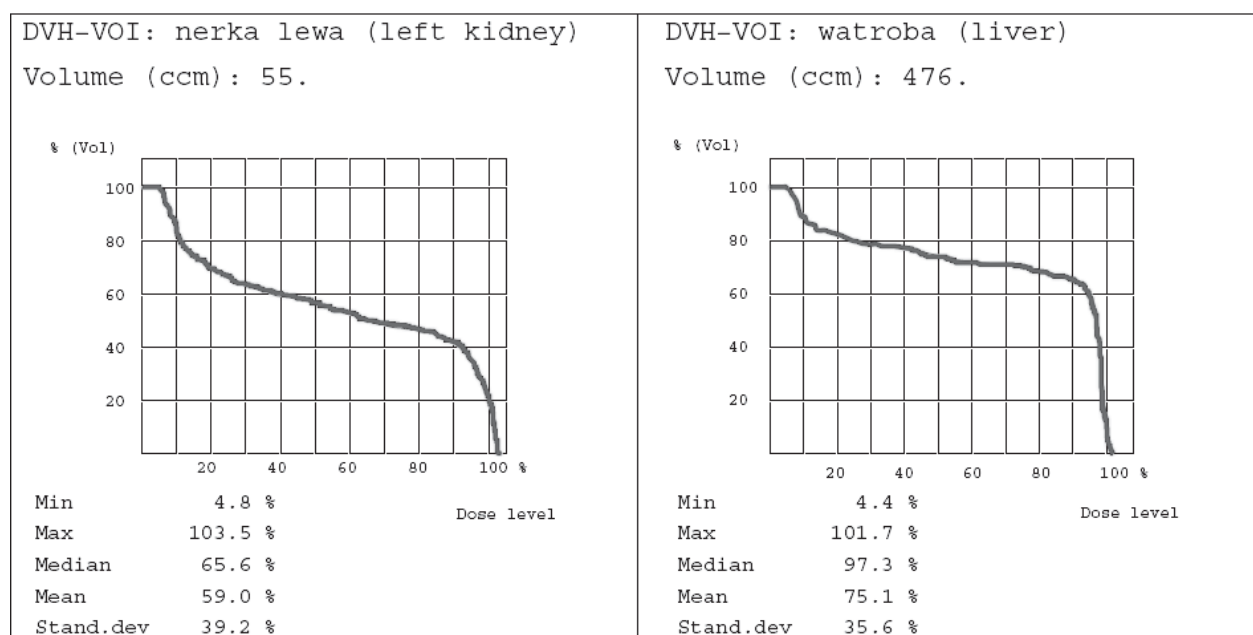
Jakość leczenia radioterapią ma ogromne znaczenie, szczególnie w radioterapii pediatrycznej. Długoletnie przeżycia u dzieci, uzyskiwane w większości przypadków nowotworów wieku dziecięcego, obligują do prowadzenia terapii dzieci w wysokospecjalistycznych jednostkach radioterapii, w pełni przygotowanych technicznie i merytorycznie do leczenia nowotworów wieku dziecięcego. Szereg prowadzonych obecnie na całym świecie badań klinicznych z zastosowaniem radioterapii u dorosłych

opracowuje specjalne kwestionariusze systemu kontroli jakości prowadzonej radioterapii, które zakładają identyczny sposób prowadzenia terapii w danej jednostce chorobowej w różnych ośrodkach, często i krajach, pozwalając na obiektywną ocenę leczenia. Dowody prowadzonej terapii w postaci planów leczenia, zdjęć symulacyjnych oraz weryfikacyjnych wykonanych na aparacie, stanowią niezbędne źródło wiedzy o jakości leczenia prowadzonego w danym ośrodku [4-10]. U dzieci opublikowano wyniki kontroli jakości radioterapii w leczeniu *medulloblastoma* według 4 trialu SIO PNET. W badaniu brało udział 17 ośrodków radioterapeutycznych z Wielkiej Brytanii. Specjalistów radioterapii pediatrycznej przeszkolono najpierw w zakresie wyznaczania *targetu* tylnego dołu czaszki oraz *targetu* do *boostu*. Wyniki kontroli, wykonanych potem samodzielnie planów leczenia okazały





Ryc. 5. Pacjent CH. Histogram dawka-objętość – technika 2 pól skończych



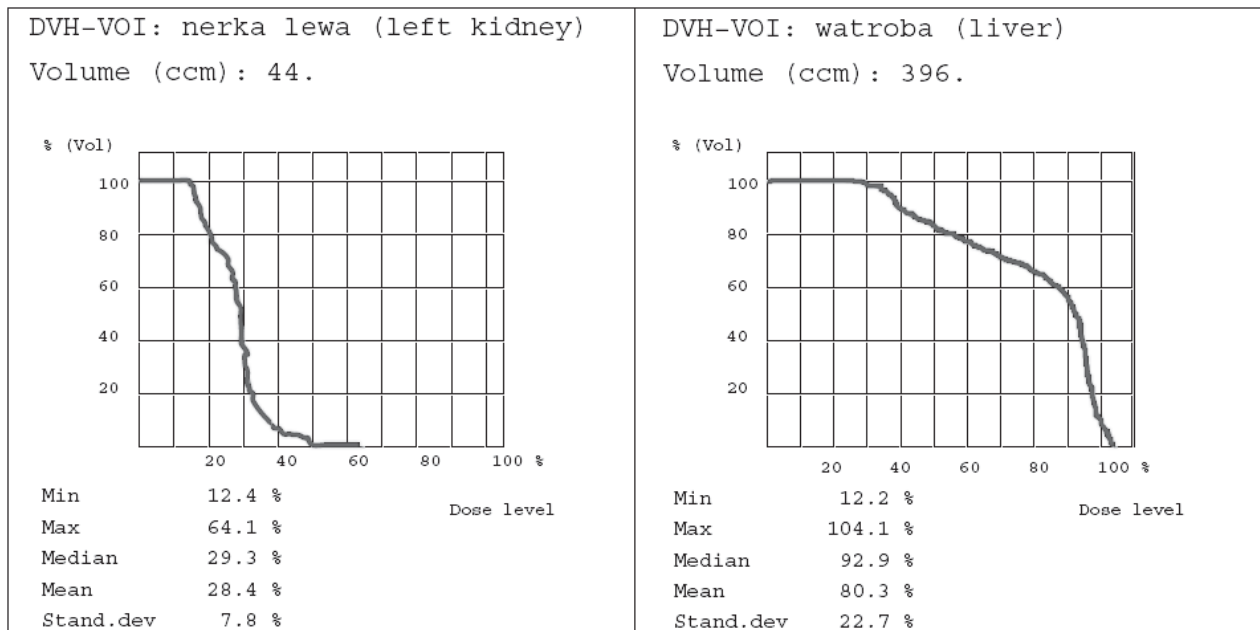
Ryc. 6. Pacjent CH. Histogram dawka-objętość – technika AP

się zaskakujące. Różnice dotyczyły obszaru *targetu* CTV, PTV zarówno tylnego dołu czaszkowego, jak i obszaru podwyższenia dawki na łożę guza. W niektórych planach leczenia różnice te były dość istotne [10]. Wyniki tak prowadzonych kontroli ukazują, jak istotne jest ujednoczenie zasad planowania leczenia, szczególnie w radioterapii konformalnej. Technika ta, mająca na celu maksymalną ochronę zdrowych tkanek, oraz podanie jak najwyższej, skutecznej dawki w terenie guza, może, w przypadkach niedokładności w wyznaczeniu *targetu*, doprowadzić do wznowy guza na granicy pola leczenia. Z kolei zbyt duży obszar marginesu wpływa na niepotrzebne napromienianie zdrowej tkanki [11-13].

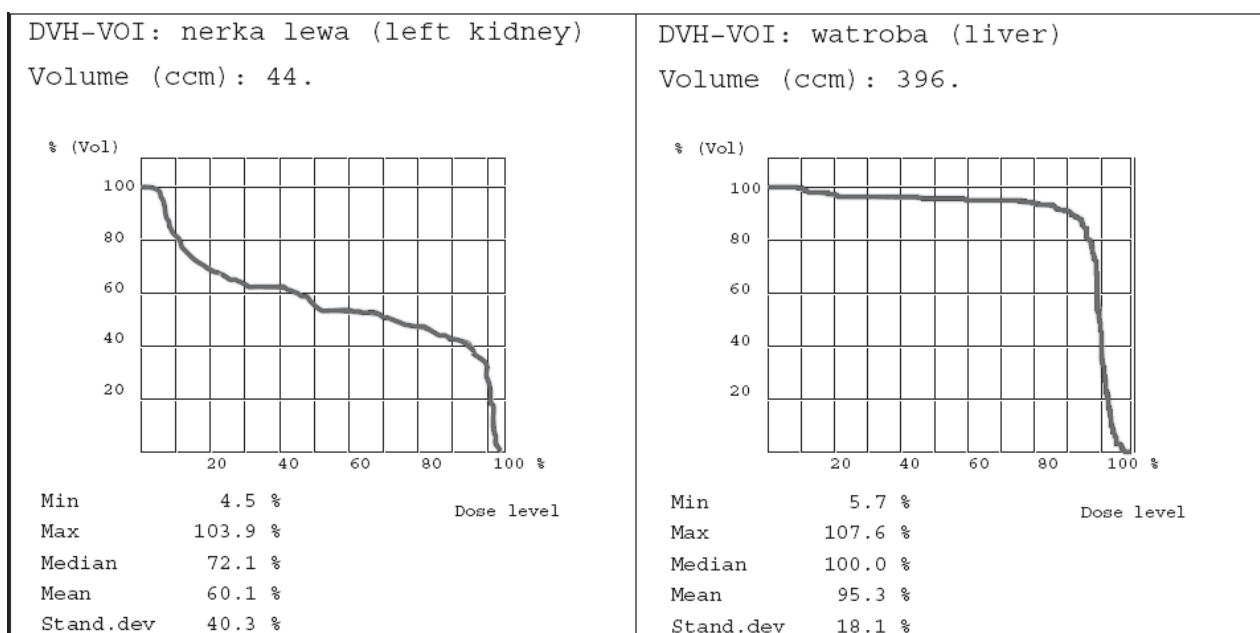
Wyniki przeprowadzonej kontroli 5 planów leczenia, pod względem zgodności z założeniami protokołu, ujawniły szereg odstępstw od programu. Przede wszystkim, w części ośrodków nie wykonywano przedoperacyjnej KT do planowania leczenia w unieruchomieniu. Winą za taki stan rzeczy obarcza się nie najlepszą współpracą pomiędzy oddziałami hematologii dziecięcej, a zakładami radioterapii.

Następnym istotnym problemem był brak, z przyczyn techniczno-aparaturowych, wykonywania fuzji zdjęć KT przedoperacyjnych oraz pooperacyjnych.

Po operacji, narządy, których pozycja była zmieniona wskutek ucisku przez masy guza, wracają do swego



Ryc. 7. Pacjent MD. Histogram dawka-objętość – technika konformalna



Ryc. 8. Pacjent MD. Histogram dawka-objętość – technika AP

pierwotnego położenia. Stąd też planowanie w oparciu o nałożenie dwóch badań tomograficznych daje możliwość jak najdokładniejszego określenia obszaru, który winien być poddany radioterapii. Kolejnym problemem, jaki ujawnił się podczas kontroli, był brak możliwości przegrania na płyty CD lub nośniki elektroniczne całych planów leczenia chorych, tak, aby przeanalizować poprawność wrysowania *targetu*.

Program leczenia napromienianiem początkowo zakładał stosowanie wyłącznie techniki AP. Zgłoszone do kontroli międzynarodowej plany leczenia pacjentów, których ogromny guz lokalizował się po prawej stronie jamy brzusznej oraz obejmował swym naciekiem wątrobę, ujawniły, że czasami niemożliwe jest leczenie napro-

mieniem przy zastosowaniu tej techniki. Założono w niej podanie homogennej dawki na teren kręgow, tak aby nie spowodować wystąpienia skoliozy w wieku późniejszym. Jednak w przypadku dużych rozmiarów guza dochodziłoby do podania dawki 21 Gy na całą wątrobę. Poza tym, często niemożliwa stałaby się ochrona drugiej zdrowej nerki. Po analizie planów leczenia dzieci, u których zastosowano technikę konformalną, wprowadzono adnotację do protokołu, iż w istotnych przypadkach, jeśli istnieje uzasadnienie dla stosowania innych technik, dopuszcza się leczenie prowadzone w ten sposób. Ważne dla realizacji protokołu jest wykonanie wszystkich histogramów dla narządów zdrowych, znajdujących się w bliskim sąsiedztwie obszaru napromieniania. Wprowa-

dzenie komputerowego programu kontroli jakości radioterapii, gdzie za pomocą internetu będą przesyłane plany leczenia pacjentów ze wszystkich ośrodków krajowych, do kontroli, w pierwszym rzędzie do koordynatora krajowego, następnie do międzynarodowej centralnej bazy danych, powinno przyczynić się do powstania bardziej optymalnego modelu systemu kontroli jakości leczenia oraz eliminowania błędów powstałych na poszczególnych etapach terapii.

## Wnioski

1. Udział w międzynarodowych badaniach klinicznych wpływa znacząco na poprawę jakości prowadzonego leczenia.
2. Należy dążyć do lepszej współpracy pomiędzy ośrodkami pediatrycznymi a zakładami radioterapii, gdzie leczy się dzieci napromienianiem.
3. Radioterapia pediatryczna powinna być prowadzona w wysokospecjalistycznych jednostkach, w pełni przygotowanych merytorycznie i aparaturowo do terapii dzieci.
4. Nawet w trakcie realizacji programu, jego sztywne założenia mogą ulec zmianie, jeśli tylko mają na celu dobro pacjenta.

**Dr n. med. Elżbieta Korab-Chrzanowska**  
Pracownia Radioterapii  
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy  
ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków

medulloblastoma: quality assurance for the SIOP PNET 4 trial protocol. *Radiother Oncol* 2003; 69: 189-94.

11. Jalali R, Budrukkar A, Sarin R i wsp. High precision conformal radiotherapy employing conservative margins in childhood benign and low-grade brain tumours. *Radiother Oncol* 2005; 74: 37-44.
12. Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L i wsp. What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy planning for lung cancer? *Radiother Oncol* 1998; 48: 71-9.
13. Cattaneo GM, Reni M, Rizzo G i wsp. Target delineation in post-operative radiotherapy of brain gliomas: Interobserver variability and impact of image registration of MR (pre-operative) images on treatment planning CT scans. *Radiother Oncol* 2005; 75: 217-23.

Otrzymano: 17 listopada 2006 r.  
Przyjęto do druku: 15 stycznia 2007 r.

## Piśmiennictwo

1. Matthey KK, Haas-Kogan D, Constine LS. Neuroblastoma from Pediatric Radiation Oncology. W: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE (red.). Wyd. 4, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 179-222.
2. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 28-39.
3. Cotteril SJ, Pearson AD, Pritchard J. Clinical prognostic factors in 1227 patients with neuroblastoma: results of the European Neuroblastoma Study Group "Survey" 1982-1992. *Eur J Cancer* 2000; 36: 901-8.
4. Saran F. New technology for radiotherapy in paediatric oncology. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2091-105.
5. De Brabandere M, Van Esch A, Kutcher G i wsp. Quality assurance in intensity modulated radiotherapy by identifying standards and patterns in treatment preparation: a feasibility study on prostate treatments. *Radiother Oncol* 2002; 62: 283-91.
6. Davis JB, Reiner B, Dusserre A i wsp. Quality assurance of the EORTC trial 22911. A phase III study of post-operative external radiotherapy in pathological stage T3N0 prostatic carcinoma: the dummy run. *Radiother Oncol* 2002; 64: 65-73.
7. Venables K, Winfield E, Deighton A i wsp. A survey of radiotherapy quality control practice in the United Kingdom for the START trial. *Radiother Oncol* 2001; 60: 311-318.
8. Valley JF, Bernier J, Tercier PA i wsp. Quality assurance of the EORTC radiotherapy trial 22931 for head and neck carcinomas: the dummy run. *Radiother Oncol* 1998; 47: 37-44.
9. Van de Sten J, Linthout N, de Mey J i wsp. Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability. *Radiother Oncol* 2002; 62: 37-49.
10. Coles CE, Hoole ACF, Harden SV i wsp. Quantitative assessment of inter-clinician variability of target volume delineation for