

Artykuły oryginalne

Kalkulowanie dawki na obwodzie objętości tarczowej i histogramy dawka-objętość: fuzja pierwotnego założenia i nowoczesnej technologii celem usprawnienia brachyterapii

Jesse N. Aronowitz¹, Lizhong Liu², Rashid Haq², Surjeet Pohar²

Współczesne techniki obrazowania i dozymetrii są bezcenne podczas definiowania trójwymiarowych obszarów docelowych w sytuacji, gdy możliwa jest wizualizacja guza. Znacznie trudniej jest zidentyfikować objętość tarczową po wcześniejszym wycięciu zmiany nowotworowej. System paryski został opracowany przed wprowadzeniem do użytku nowoczesnego sprzętu do stosowania brachyterapii z zastosowaniem wysokiej mocy dawki HDR i z tego względu nie pozwala na pełne wykorzystanie możliwości tej techniki napromieniania. Wyznaczony z góry punkt, przykładowo „na głębokość 10 mm”, służy zazwyczaj jako umowne określenie objętości tarczowej, jednak zlokalizowanie tak określonej okolicy jest, co najmniej, arbitralne. Niewielkiego stopnia odchylenia w zakresie lokalizacji mogą powodować znaczne wahania podanej dawki. Naszym celem było opracowanie bardziej zobiektywizowanej metody pozwalającej na zastosowanie brachyterapii w obrębie łoży po guzie. W tym celu sięgnęliśmy po stare założenie dotyczące stosowania skalkulowanych dawek na obwodzie objętości tarczowej (matched peripheral doses – MPD) i połączyliśmy je z histogramami dawka-objętość (dose-volume histograms – DVH) generowanymi dzięki zastosowaniu nowoczesnych technik dozymetrycznych. W wyniku tego opracowaliśmy obiektywną technikę retrospektywnej oceny podanej dawki lub prospektywnego planowania brachyterapii w obrębie łoży po guzie.

Słowa kluczowe: MPD, histogramy dawka-objętość, brachyterapia HDR, ocena dawki

Wstęp

Brachyterapia uległa zrewolucjonizowaniu dzięki zastosowaniu współczesnych technik obrazowania, skomputeryzowanej dozymetrii oraz dzięki nowoczesnym systemom pozwalającym na stosowanie brachyterapii z wysoką mocą dawki (HDR). W chwili obecnej możliwe stało się obrazowanie guza, zdefiniowanie klinicznej objętości tarczowej (*clinical target volume* – CTV) i napromienienie jej w sposób wysoce konformalny.

Trudności pojawiają się w sytuacji, gdy brachyterapia przeprowadzana jest po wcześniejszym usunięciu guza. Typowo, prowadnice do brachyterapii umieszczane są w łoży po guzie, a badanie pacjenta z zastosowaniem technik wizualizacji wykonywane jest po zamknięciu rany operacyjnej. Ponieważ nie można wówczas uwidocznić makroskopowej objętości tarczowej (*gross target volume* – GTV), zdefiniowanie CTV staje się wysoce subiektywne. Poszukiwaliśmy bardziej zobiektywizowanej metody określenia dawki założonej na potrzeby techniki HDR we wspomnianej sytuacji klinicznej.

Opis przypadku

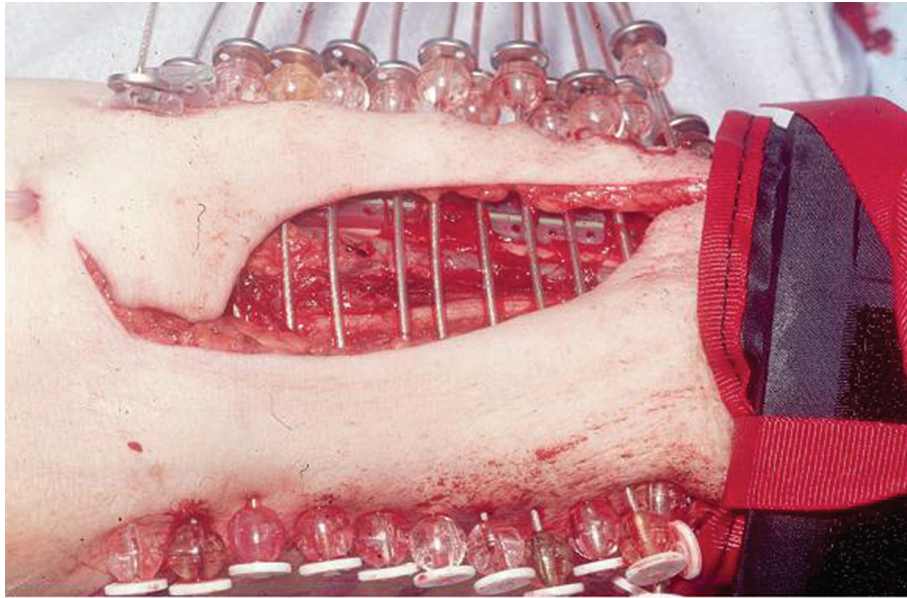
Prezentujemy przypadek 69-letniego mężczyzny, który od ośmiu miesięcy obserwował powolny wzrost umiejscowionego pod skórą guza zlokalizowanego w obrębie powierzchni przyśrodkowej prawego ramienia. Biopsja zmiany wykazała rozrost mięsaka o wysokim stopniu złośliwości histologicznej. Obrazowanie z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego wykazało obecność cieniującego guza o wymiarach 6,5x3,5x7,8 cm umiejscowionego pomiędzy mięśniem dwugłowym i mięśniem trójgłowym ramienia, w bezpośredniej bliskości pęczka naczyniowo-nerwowego. Badania dodatkowe nie wykazały obecności odległych przerzutów.

We wrześniu 2005 roku wykonano rozległe wycięcie guza. Prowadnice umiejscowiono w poprzek łoży po guzie (Ryc. 1a), a ranę zamknięto płatem skórno-mięśniowym (Ryc. 1b). Badaniem histopatologicznym rozpoznano guz typu *fibrohistiocytoma malignum* o wymiarach 5,5x4,5x3,1 cm. Wszystkie marginesy były histopatologicznie ujemne, niemniej margines głęboki wycięcia, przebiegający stycznie do pęczka naczyniowo-nerwowego, nie osiągnął 1 mm.

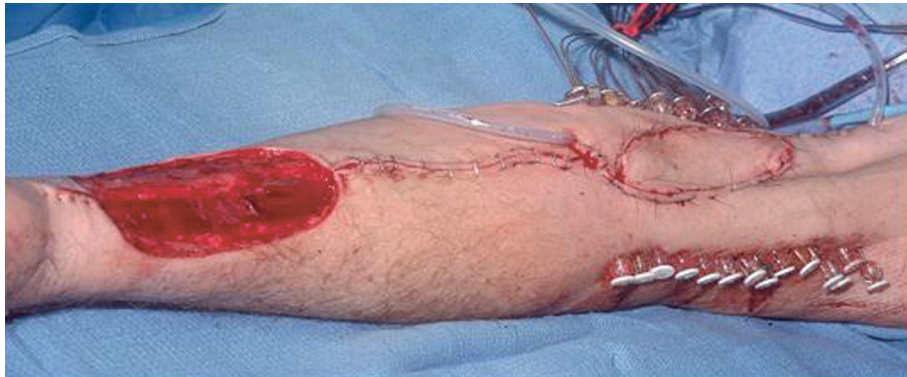
Określona dawka HDR skalkulowana została tak, aby dawka 450 cGy na frakcję została podana na głębokość 1 cm (Ryc. 2). Napromienianie rozpoczęto siedem dni po operacji – w ciągu 24 godzin podano trzy frakcje, w odstępach co najmniej sześciogodzinnych. Po zakoń-

¹ Department of Radiation Oncology, University of Massachusetts Medical School, USA

² Department of Radiation Oncology, Upstate Medical University, USA



Ryc. 1a



Ryc. 1b

Ryc. 1. Przykładowe postępowanie śródoperacyjne **1a**. Umieszczenie prowadnic w łożu po guzie. Uwaga: prowadnice zostały umieszczone bezpośrednio nad odsłoniętym nerwem **1b**. Płat pobrany z przedramienia posłużył do zamknięcia rany. Miejsce pobrania płata zostało pokryte przeszczepem niepełnej grubości. (Uwaga: przypadek przedstawiony na Ryc. 1. dotyczy innego chorego niż ten przedstawiony na Ryc. 2. Przypadki te były podobne, a zdjęcia dobrano tak, aby jak najlepiej zilustrować omawiane zagadnienie)

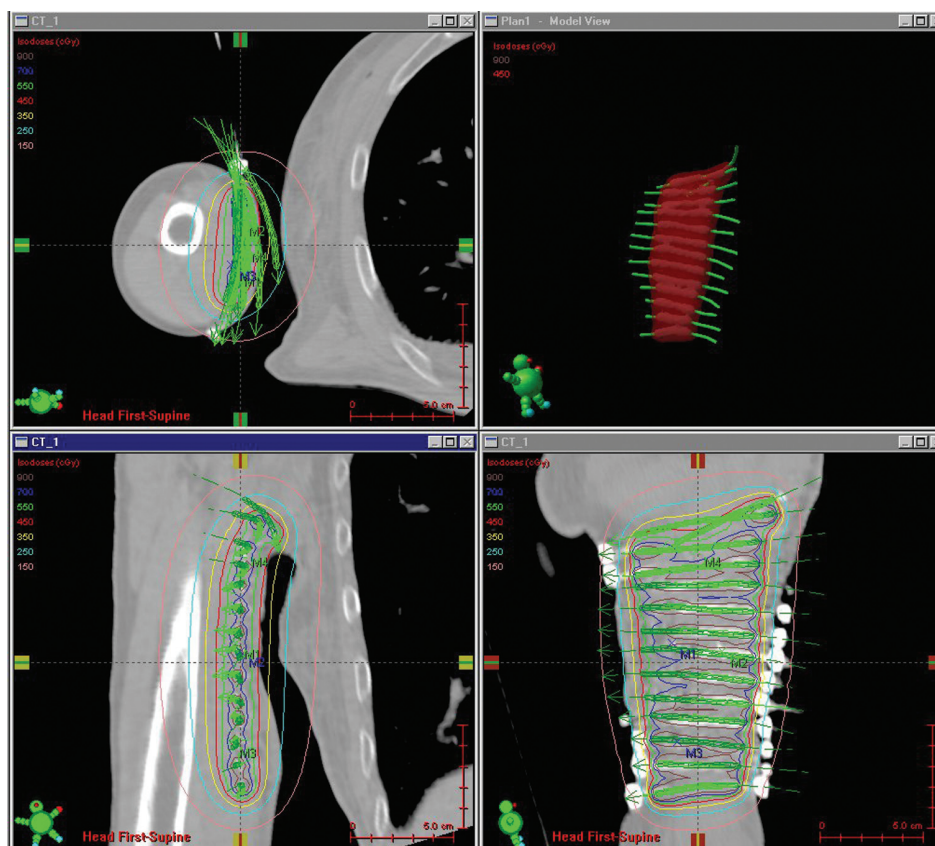
czeniu brachyterapii prowadnice zostały usunięte bez powikłań. W cztery tygodnie po operacji rozpoczęto napromienianie z pól zewnętrznych do dawki całkowitej 4500 cGy, w 25 frakcjach. Planowanie leczenia obejmowało proste napromienianie z wykorzystaniem wiązek fotonów o energii 6 MV i powierzchni pola 6,4 cm x 16,3 cm. Napromienianie przebiegło bez powikłań i nie obserwowano żadnych problemów zarówno w gojeniu się rany jak i ewentualnie świadczących o zaburzeniach neurologicznych.

Technika wprowadzania prowadnic i planowanie leczenia

W trakcie operacji chirurg wyznacza obrys łożu po guzie wykorzystując w tym celu metalowe klipsy. Radioterapeuta, dostępny na wezwanie podczas operacji, przychodzi na salę operacyjną i umieszcza prowadnice w obrębie

łożu po guzie. Zwykle są one oddalone od siebie o 10 mm. Prowadnice umieszcza się prostopadle do osi kończyny, a każda jest przeprowadzona przez odrębne otwory w skórze. Skrajne prowadnice (proksymalna i dystalna) umiejscowione są około 2 cm poza pierwotnym obrysem guza. Prowadnice usztywnia się drutami lub plastikowymi włóknami, co zapobiega ich zagięciu, a po zamknięciu rany dociska się zapinki mocujące. Zamknięcie rany płatem skórno-mięśniowym pozwala ograniczyć ryzyko wynikające z umiejscowienia prowadnic zbyt płytko pod skórą.

W ciągu trzech dni po operacji wykonuje się tomografię komputerową danej kończyny, a prowadnice uwiadczenia się dzięki wprowadzonym do nich drutom lub taśmom. Najbardziej zewnętrzne umiejscowienia izotopu znajdują się 1,5–2,0 cm poza łożo guza. Żadne umiejscowienie izotopu nie znajduje się mniej niż 1 cm od miejsca przeprowadzenia prowadnicy przez skórę.



Ryc. 2. Planowanie HDR. Dawka na frakcję (450 cGy) została założona dla objętości tarczowej o grubości 2 cm (czerwona linia izodozy), która została zdefiniowana przy pomocy klipsów założonych przez chirurga i prowadnic umieszczonych przez brachyterapeutę

Fizyk medyczny opracowuje plan leczenia z założeniem uzyskania homogennej dawki na głębokości 1 cm od wprowadzonych prowadnic, wykorzystując optymalizację geometryczną i ręczne dobieranie czasów wprowadzenia izotopów, co można osiągnąć, wykonując następujące modyfikacje relatywnych czasów wprowadzenia izotopu [1]. Czasy wprowadzenia izotopu są wydłużone na końcach prowadnic [2]. Wszystkie czasy wprowadzenia izotopu są wydłużone w obrębie prowadnicy proksymalnej i dystalnej [3]. Wydłużenie czasu wprowadzenia izotopu wykorzystuje się również w miejscach suboptymalnego umieszczenia prowadnic.

Fizyk medyczny potwierdza, że założona izodoza obejmuje obszar o przybliżonej grubości około 2 cm poprzez zmianę kursora na kółko o 2 cm średnicy i umieszczenie go pomiędzy określonymi, założonymi izodozami. Standardową objętość napromienioną (*standard treatment volume* – STV) można obliczyć za pomocą prostego równania: wymiar poprzeczny obszaru zawierającego prowadnicę (uśredniona długość tej części prowadnic, w której umieszczony będzie izotop) należy przemnożyć przez średnią odległość pomiędzy prowadnicami proksymalną i dystalną, a następnie przemnożyć przez średnią grubość napromienianych tkanek, tj. 2 cm.

Następnie należy obliczyć histogram dawka-objętość dla całej macierzy i znormalizować plan leczenia, tj. dobrać właściwy czas wprowadzenia izotopu tak, aby dawka

podana na objętość ekwiwalentną do STV odpowiadała określonej dawce założonej.

Brachyterapię rozpoczyna się w 4-6 dni po operacji. Nasze doświadczenie wskazuje, że 13,5 Gy w trzech równych frakcjach lub 15,0 Gy w czterech równych frakcjach stanowią bezpieczny i skuteczny schemat postępowania, jeśli brachyterapia zostanie uzupełniona o napromienianie z pól zewnętrznych dawką 45–50 Gy [1].

Dyskusja

Współczesne techniki obrazowania i dozymetrii są bezpieczne podczas definiowania trójwymiarowych obszarów docelowych w sytuacji, gdy możliwa jest wizualizacja guza, podczas gdy brachyterapia w okresie pooperacyjnym wiąże się z trudnościami wynikającymi z kłopotów w zdefiniowaniu objętości tarczowej, a co za tym idzie, podanej dawki. Wyznaczony z góry punkt, przykładowo na głębokość 10 mm, służy zazwyczaj jako umowne określenie objętości tarczowej. Co więcej, miejsce w obrębie łozy po guzie na poziomie którego mierzono by określoną odległość, jest również wyznaczane subiektywnie. Ponieważ gwałtowny spadek podanej dawki jest charakterystyczną cechą brachyterapii, a izodoza na powierzchni implantu ma formę fali, małe zmiany w wyborze punktu obliczeń mogą powodować duże różnice w dawce podanej.

System paryski, opracowany w celu określania dawek napromieniania z wykorzystaniem nowych techno-

logii (np. niewielkie źródła typu *afterload*, takie jak ^{192}Ir) posiada wbudowany układ pozwalający definiować objętość tarczową. Układ ten opiera się na schemacie umiejscowienia i rozłożenia przewodnic. Niemniej zasady działania systemu paryskiego zakładają, że aktywność liniowa powinna być jednolita zarówno pomiędzy poszczególnymi liniami poruszania się źródła, jak i wzdłuż nich [2]. To ograniczenie uniemożliwia wykorzystanie wspaniałych zalet techniki HDR wynikających z jej adaptowalności.

Lowell Anderson już przed wieloma laty zwrócił uwagę na ten problem. „Jeśli przy zastosowaniu trójwymiarowych metod obrazowania możliwe jest rejestrowanie dystrybucji dawki, to określenie minimalnej dawki podanej na obrzeżach obszaru tarczowego staje się możliwe, a dawka ta jest zazwyczaj uznawana za dawkę o największym znaczeniu klinicznym. Jednak w wielu wypadkach uzyskane trójwymiarowe obrazy danej okolicy ... nie pozwalają na precyzyjne określenie obrysów pola tarczowego”. Anderson zaproponował rozwiązanie tego problemu – (*matched peripheral dose* – MPD). Po pierwsze założył, że chirurg precyzyjnie oznaczy łożę po guzie w trakcie operacji radioterapeuta właściwie umieści we wspomnianej łoży przewodnicę do brachyterapii, tak aby obejmowały cały obszar. Następnie „MPD definiowana jest jako dawka, przy której objętość obrysu równa jest objętości elipsoidy posiadającej wymiary identyczne ze zmierzonymi, prostopadłymi wobec siebie wymiarami obszaru tarczowego... W takich sytuacjach MPD może służyć jako przydatne przybliżenie minimalnej dawki podanej na obrzeżach obszaru tarczowego” [3].

Powróciliśmy do idei Andersona, wykorzystując w jej rozwinięciu histogramy dawka-objętość generowane przez nowoczesne programy dozymetryczne. Po pierwsze zrobiliśmy założenie, że łoża po guzie jest rzeczywiście najprecyzyjniej określana przez chirurga w trakcie operacji za pomocą klipsów umieszczanych wzdłuż jej obrysu. Następnie, również śródoperacyjnie, brachyterapeuta określa objętość tarczową, rozmieszczając w obrębie łoży przewodnicę, a fizyk medyczny lub specjalista dozymetrii odpowiednio dobiera czas wprowadzenia izotopu, wydłużając go w obszarze obwodowym, co pozwala osiągnąć homogenną dystrybucję dawki. Odpowiednie dobranie czasów wprowadzenia izotopu pozwala również skompensować nierównomierne rozmieszczenie przewodnic.

Wszystkie nasze implanty płaszczyznowe charakteryzuje standardowa grubość 2 cm (1 cm z każdej strony). Mnożąc średnią szerokość przez średnią długość obszarów przewodnic, w obrębie których umiejscawiany będzie izotop, można obliczyć powierzchnię implantu w płaszczyźnie przewodnic. STV definiowana jest poprzez przemnożenie tego obszaru przez standardową grubość tarczową, która w naszym ośrodku wynosi 2 cm. Następnie tak dobieramy czasy pozostawienia izotopu, aby założona dawka została dostarczona do objętości odpowiadającej STV.

Puryści mogą twierdzić, że stosując taką technikę, dostarczamy założoną dawkę na obszar pewnej sztucznie określonej objętości, która może nie przekładać się na prawdziwą objętość guza. Niemniej, jeśli chirurg, brachyterapeuta i fizyk medyczny wywiążą się ze swych zadań

w odpowiedni sposób, izodoza o kształcie elipsoidy zostanie podana na obszar najlepiej odzwierciedlający objętość tarczową.

Jesse N. Aronowitz MD
Department of Radiation Oncology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, MA 01605
USA
e-mail: jaronowitz@comcast.net

Piśmiennictwo

1. Aronowitz JN, Pohar SS, Liu L, Damron TA. Adjuvant high dose rate brachytherapy in the management of soft tissue sarcoma: a dose-toxicity analysis. *Am J Clin Oncol*, 2006; w druku.
2. Marinello G, Pierquin B. The Paris system, optimization of dose, and calculation of treatment time. In: Pierquin B, Marinello G (red.). *A practical manual of brachytherapy*. Madison: Medical Physics Publishing, 1997; p. 53-68.
3. Hilaris BS, Nori D, Anderson LL. *Atlas of brachytherapy*. New York: MacMillan, 1988, p. 88-91.

Otrzymano: 7 maja 2006

Przyjęto: 17 maja 2006