

## Značaj 4D CT simulacije u preciznom definisanju ciljnog volumena intenzitetom modulisanog zračnog tretmana karcinoma pluća

Slavica Marić<sup>1</sup>, Ljiljana Tadić Latinović<sup>2</sup>,  
Branislava Jakovljević<sup>3</sup>, Pavle Banović<sup>1</sup>,  
Aleksandar Kostovski<sup>1</sup>, Milomir Milaković<sup>1</sup>, Dražen Jaroš<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Međunarodni medicinski centar Banja Luka,  
Banja Luka, Republika Srpska  
<sup>2</sup>Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske,  
Zavod za patologiju, Banja Luka, Republika Srpska,  
<sup>3</sup>Štetić zdravstvena ustanova, Odeljenje za onkologiju,  
Banja Luka, Republika Srpska

### Apstrakt

Implementacijom Intenzitetom modulisanog zračnog terapije uz 4DCT simulaciju moguće je korelirati disajne pokrete i poziciju tumorskog volumena tokom zračnog tretmana. Cilj ovog ispitivanja je kvantifikovanje pokreta primarnog tumora tokom IMRT tretmana u tri osovine: Z-superoinferiornoj SI, X-mediolateralnoj ML, te Y-anteroposteriornoj AP. U ispitivanje je uključeno 15 pacijenata sa karcinomom pluća kod kojih je indikovana radikalna radioterapija. Kod svih pacijenata konturiran je makroskopski tumorski volumen-GTV u fazama: FB-GTV FB, faza 0-GTV0, faza 50-GTV 50, faza MIP-GTV MIP. Komparacija je urađena u odnosu na GTV FB kao osnovnu vrijednost. Za svaki od ovih volumena komparirani su pokreti GTV u osovinama SI, AP, ML. Pokreti GTV volumena po X osi su bili u rasponu 0.02-0.47 cm, u odnosu na Y osu u rasponu od 0.01-0.56 cm, te prema Z osi u rasponu 0.00-0.79 cm. Na osnovu rezultata T- testa zaključeno je da postoji statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u odstupanju po X osi između gornjeg i donjeg lobusa. T-test je pokazao da ne postoji statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) između gornjeg, donjeg i srednjeg lobusa u odstupanju po Y i Z osi. Rezultati ispitivanja koji su dobijeni nakon 4DCT simulacije i planiranja IMRT tretmana ukazuju na unaprijeđen kvalitet i preciznost zračnog tretmana.

**Ključne reči:** 4D CT simulacija, IMRT, makroskopski tumorski volumen

## The significance of 4D CT simulation in precise definition of target volumen lung carcinoma intensity modulated radiation therapy treatment

Slavica Marić<sup>1</sup>, Ljiljana Tadić Latinović<sup>2</sup>,  
Branislava Jakovljević<sup>3</sup>, Pavle Banović<sup>1</sup>,  
Aleksandar Kostovski<sup>1</sup>, Milomir Milaković<sup>1</sup>, Dražen Jaroš<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>International medical Centers Banja Luka,  
Banja Luka, Republic Srpska  
<sup>2</sup>University Clinical Center of Republika Srpska,  
Institute of Pathology, Banja Luka, Republic Srpska  
<sup>3</sup>Stetic medical institution, Department of Oncology,  
Banja Luka, Republic Srpska

### Abstract

Implementation of IMRT with 4DCT simulation offers possibility to correlate the respiratory movements and position of tumor volume during radiotherapy treatment. The aim of this study is to quantify movements of primary tumor during IMRT treatment in three axes-Z-superoinferior SI, X-mediolateral ML, Y-anteroposterior AP. This study included 15 patients with lung carcinoma referred to radical radiotherapy. Contouring of GTV was done in the phases FB- GTV FB, phase 0-GTV0, phase 50-GTV 50, and phase MIP-GTV MIP. Comparison was done with GTV FB as basic value. Evaluation was done in three axis-SI, AP, ML. The movements of GTV in relation to X axis were in the range 0.02-0.47 cm, in relation to Y axis in the range from 0.01-0.56 cm, and according to the Z axis in the range of 0.00-0.79 cm. Based on the results of t-test there was a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) related to X axis between the upper and lower lobe. There was no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ) between the upper, lower and middle lobes related to Y and Z axis. The test results which were obtained after the 4D CT simulation and planning of IMRT treatment show the importance of high-quality and precise radiation therapy treatment.

**Key words:** 4DCT simulation, IMRT, macroscopic tumor volume

## Uvod

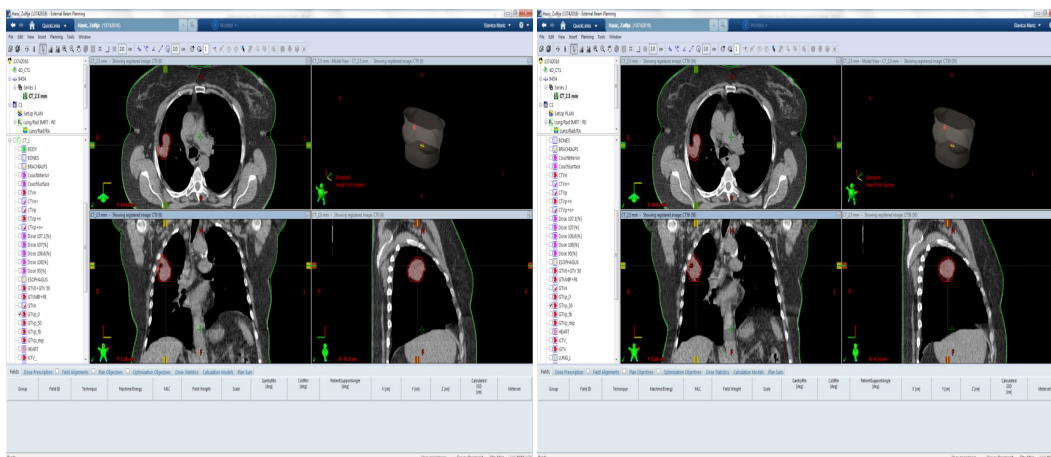
Radioterapija ima izuzetno važnu ulogu u tretmanu karcinoma pluća, više od 50% pacijenata oboljelih od karcinoma pluća će u nekom momentu imati indikaciju za ovaj modalitet liječenja. Uticaj lokalne kontrole u tretmanu karcinoma pluća je pokazan u više studija<sup>1,2</sup>. U radikalnom pristupu ultimativni cilj radioterapijskog tretmana je da postigne optimalnu lokalnu kontrolu tumora uz maksimalnu poštedu okolnog zdravog tkiva. Osamdesetih godina implementirana je 3D konformalna zračna terapija i do danas ostaje standardna tehnika u radioterapiji karcinoma pluća<sup>3</sup>. Intenzitetom modulirana zračna terapija je inovativna tehnika koja inverznim planiranjem omogućava superiornu konformalnost doze u tumorskom volumenu uz maksimalnu poštedu organa od rizika<sup>4,5</sup>. Intenzitetom modulirana zračna terapija-IMRT je usvojena kao važna tehnika u tretmanu ranog stadijuma, ali i lokalno uznapredovalog stadijuma tumora pluća u većini modernih radioterapijskih centara. Radioterapija karcinoma pluća je kompleksna jer treba da uzme u obzir disajne pokrete, različita pomjeranja primarnog tumora i limfnih čvorova. Radioterapijsko planiranje tretmana karcinoma pluća tradicionalno je bazirano na CT skenu kojije dobijen tokom slobodnog disanja, kalkulisana doza na ovako statičan način ne može precizno prezentovati aktuelnu dozu koja se isporučuje tokom radioterapijskog tretmana.

Za razliku od statične metode kao što je 3DCRT, kod IMRT tehnike doza iz svakog snopa se ne isporučuje odjednom, umjesto toga isporučuje se putem manjih subpolja koji se pokreću u određenom intervalu. Zbog toga je važno kako će se ta planirana doza isporučiti, kada se i sam ciljni volumen kreće. Potreba za anatomskom informacijom kako bi se optimizirala radioterapija je baza za 4D radioterapiju koja je moguća implementacijom 4D CT simulacije koja eksplicitno uključuje ovakve promjene tokom simulacije, planiranja tretmana i isporuke doze<sup>6</sup>. IMRT planiranje zračnog tretmana se vrši na osnovu 4D simulacije, te pruža mogućnost maksimalne preciznosti planirane i isporučene doze. Pacijenti koji se planiraju 3DCRT tehnikom se simuliraju, klasičnom CT simulacijom.

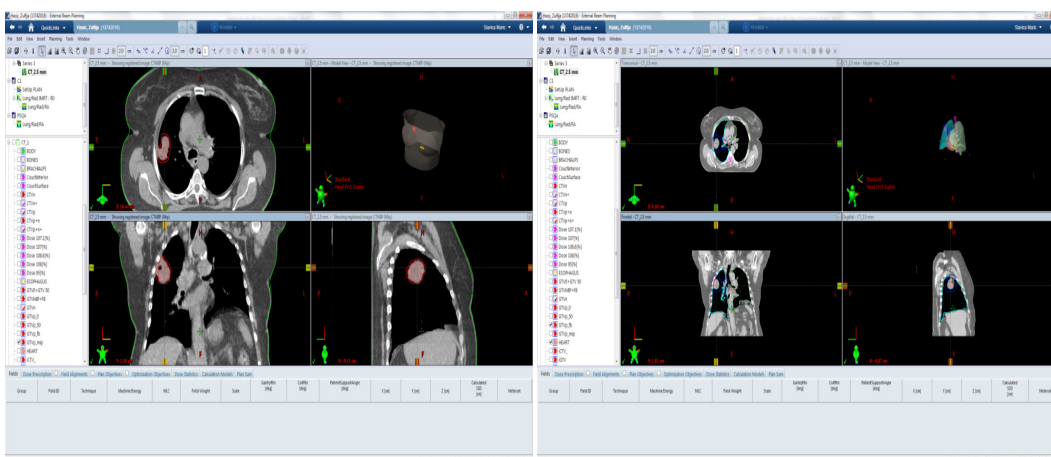
Studije koje su evaluirale disajne pokrete tumora kao i limfnih čvorova pokazale su najveća odstupanja i pokrete u superoinferiornoj osovini, zatim mediolateralnoj, te anteroposteriornoj osovini<sup>7,8</sup>. Inkorporacija ovih pokreta uz 4DCT simulaciju i IMRT tehniku predstavlja najprecizniji način isporuke radijacione doze, te imperativ u radu svakog modernog radioterapijskog centra.

## Pacijenti i metode

U ispitivanje je uključeno 15 pacijenta sa patohistološki potvrđenim karcinomom pluća koji su tretirani u IMC Banja Luka u interval od juna 2016. godine do januara 2017. godine. Kod 7 pacijenata patohistološki je potvrđen adenokarcinom pluća, kod pet pacijenata skvamocelularni karcinom pluća a kod dva pacijenta mikrocelularni karcinom pluća. Deset pacijenata je pripadalo kliničkom stadijumu bolesti IIIA, četiri pacijenta kliničkom stadijumu IIIB, jedan pacijent je pripadao kliničkom stadijumu IIIC. Centralna lokalizacija tumora je verifikovana kod 8 pacijenata, dok je kod 7 pacijenata lokalizacija tumora bila periferna. Kod svih 15 pacijenata planiran je tretman tehnikom Intenzitetom modulirane zračne terapije. 4DCT simulacija je urađena na 16-slice GE light speed skeneru. Disajni ciklusi se snimaju koristeći Varian Real Time Positioning Management System. Koristeći Advantage 4DCT aplikaciju dobiju se setovi slika koji se sortiraju u 10 faza disajnog ciklusa. Rutinski se radi konturiranje faze 0-GTV0 koja predstavlja kraj inspirijuma (Slika 1), faza 50-GTV50 koja predstavlja kraj ekspirijuma (Slika 2), faza FB koja predstavlja sken tokom slobodnog disanja (Slika 3), te faza MIP koja predstavlja volumen koji predstavlja sumaciju pozicije tumora u svim fazama (Slika 4). Inkorporacijom svih ovih volumena dobijese ITV – Internal target volumen koji predstavlja preciznu projekciju makroskopskog ciljnog volumena- iGTV (Slika 5).

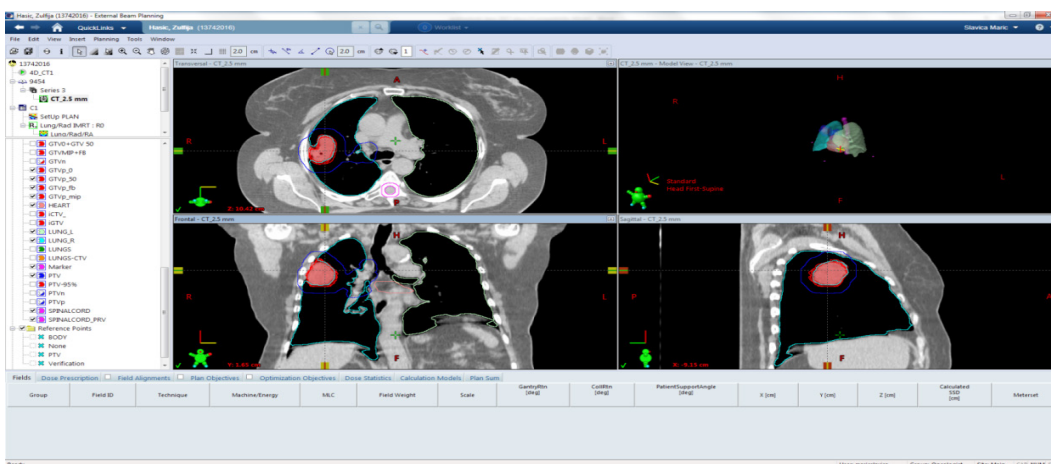


Slika 1. Crveno konturiranje GTV faza 0 Slika 2. Crveno konturiranje GTV faza 50



Slika 3. Crveno konturiranje GTV faza MIP

Slika 4. Crveno konturiranje GTV faza FB



Slika 5. Crveno konturiranje IGTV nastao sumacijom GTV0, GTV 50, GTV FB, GTV MIP

Konturiranje radijacionih volumena- GTV makroskopskog tumorskog volumena, CTV kliničkog ciljnog volumena, PTV planiranog ciljnog volumena je urađeno prema ICRU preporukama<sup>9</sup>.

Kod svih pacijenata konturirani su organi od rizika na CT skenu koji je urađen tokom slobodnog disanja. Konturirani su srce, jednjak, kičmena moždina, te ukupni volumen pluća.

Za svakog pacijenta kvantifikovana je pozicija GTV0, GTV50, GTVMIP, GTVFB (izražena u cm) u triosovine X-latero-medijalnoj, Y- antero-posteriornoj i Z-supero-inferiornoj.

Evaluirano je odstupanje izraženo u cm u sve tri osovine za makroskopski tumorski volumen 15 pacijenata uključenih u studiju. Referentna vrijednost koja je uzeta kao osnovna vrijednost je pozicija GTVFB, tj.pozicija ciljnog volumena tokom slobodnog disanja. Očekivana odstupanja su bila 0-5 mm , više od 5mm. Značajnim odstupanjem se smatra 5 mm i više.

T-test je korišten za komparaciju odstupanja pozicije makroskopskog tumorskog volumena. Statistička razlika koja je smatrana signifikantnom je  $p < 0.05$ .

Cilj ovog ispitivanja je kvantifikovanje pokreta primarnog tumora tokom IMRT tretmana i 4DCT simulacije tri osovine: superoinferiornoj SI,mediolateralnoj ML, i anteroposteriornoj AP.

## Rezultati

Prosječna starosna dob u ispitivanoj grupi pacijenata je bila 66,2 godine (u rasponu od 54-83 godine). Dvanaest pacijenata je bilo muškog pola, tri pacijenta su bila ženskog pola.

Deset pacijenata je pripadalo kliničkom stadijumu IIIA, 4 pacijenta su pripadala kliničkom stadijumu IIIB, jedan pacijent je pripadao stadijumu IIIC.Kod 8 pacijenata tumor se nalazio u desnom plućnom krilu, kod 7 pacijenata lokalizacija tumora je bila lijevo. Kod 6 pacijenata dijagnostikovana je HOBP, 9 pacijenata nisu imala HOBP kao komorbiditet.Kod 8 pacijenata lokalizacija tumora je bila centralna, kod 7 pacijenta lokalizacija tumora je bila periferna. Ostale karakteristike su prikazane u Tabeli 1.

**Tabela 1.** Karakteristike pacijenata

Karakteristike pacijenata		n 15	%
Pol	Muškarci	12	80
	Žene	3	20
Lokalizacija tumora	Desno	8	53,3
	Lijevo	7	46,7
	Centralno	8	53,3
	Periferno	7	46,7
	Gorni lobus	7	46,7
	Srednji lobus	5	33,3
	Donji lobus	3	20
Klinički stadijum	IIIA	10	66,7
	IIIB	4	26,7
	IIIC	1	6,6
HOBP	Da	6	40
	Ne	9	60
Hemioterapija	Da	5	33,3
	Ne	10	66,7
ECOG	0	4	26,7
	1	10	66,7
	2	1	6,6

Urađena je evaluacija minimalne i maksimalne vrijednosti pozicije tumorskog volumena GTV izraženo u cm u odnosu na GTVFB u tri osovine kod svih 15 pacijenata. Rezultati su prikazani u Tabeli 2.

**Tabela 2.** Minimalne i maksimalne vrijednosti odstupanja GTV u tri osovine

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
X	45	0,02	0,47	0,14	0,13
Y	45	0,01	0,56	0,12	0,12
Z	45	0,00	0,79	0,21	0,19

Rezultati komparacije pozicije GTV u X osovini –mediolateralno zavisno od lokalizacije tumora su prikazani u Tabeli 3.

**Tabela 3.** Komparacija pozicije GTV u X osovini

X osa	(I) Lobus	(J) Lobus	Srednja razlika (I-J)	Standardna greška	Značajnost
	Gornji	Srednji	-0,046	0,048	0,724
		Donji	0,102	0,026	0,002
	Srednji	Gornji	0,046	0,048	0,724
		Donji	0,149	0,043	0,009
	Donji	Gornji	-0,102	0,026	0,002
		Srednji	-0,149	0,042	0,009

Na osnovu rezultata T-testa došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u poziciji tumorskog volumena između gornjeg i donjeg lobusa po osovini X.

Rezultati komparacije pozicije GTV po Y osovini anteroposteriorno zavisno od lokalizacije tumora su prikazani u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Komparacija pozicije GTV po Y osovini

Y osa	(I) Lobus	(J) Lobus	Srednja razlika (I-J)	Standardna greška	Značajnost
	Gornji	Srednji	-0,080	0,05	0,330
		Donji	0,035	0,02	0,385
	Srednji	Gornji	0,080	0,05	0,330
		Donji	0,116	0,05	0,109
	Donji	Gornji	-0,035	0,02	0,385
		Srednji	-0,116	0,05	0,109



Na osnovu rezultata T-testa došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) u poziciji tumorskog volumena između gornjeg, srednjeg i donjeg lobusa po osovini Y. Rezultati komparacije pozicije GTV u Z osovini –superoinferiorno zavisno od lokalizacije tumora su prikazani u Tabeli 5. Na osnovu rezultata T-testa došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) u poziciji tumorskog volumena između gornjeg, srednjeg i donjeg lobusa po osovini Z.

**Tabela 5.** Komparacija pozicije GTV po Z osovini

Z osa	(I) Lobus	(J) Lobus	Srednja razlika (I-J)	Standardna greška	Značajnost
Tamhane	Gornji	Srednji	-0,005	0,056	1,000
		Donji	-0,189	0,094	0,207
	Srednji	Gornji	0,005	0,056	1,000
		Donji	-0,184	0,103	0,266
	Donji	Gornji	0,189	0,094	0,207
		Srednji	0,184	0,103	0,266

## Diskusija

Respiratorni pokreti tokom tretmana karcinoma pluća su bili predmet većine značajnih studija. Posebno kada imamo u vidu kompleksne tehnički zahtjevne tretmanske tehnike kao što je IMRT uz 4DCT simulaciju koje zahtijevaju visok stepen pacijentove kooperativnosti, te pažljivu selekciju pacijenata<sup>10</sup>.

Respiratorni pokreti imaju različite karakteristike na različitim lokalizacijama u plućima od apeksa od diafragme, od mediastinuma centralno, te ka perifernim zonama<sup>11</sup>.

U radioterapiji karcinoma pluća postoje značajni izazovi uključujući i upravo pokrete tumora tokom disanja, adekvatnu dozu kalkulaciju u sredini sa niskim denzitetom, limitirajuću dozu na okolne organe rizika, te anatomiju koja se mijenja tokom zračnog tretmana. S obzirom da tretmanske tehnike kao što su 2DRT i 3DCRT nisu mogle ispuniti ove parametre, tehnološke inovativne tehnike kao što je Intenzitetom modulirana zračna terapija uz 4DCT simulaciju su uvedene u tretman karcinoma pluća, kako bi uspjeli zadovoljiti svi ovi izazovi<sup>12</sup>.

Potreba za anatomskom informacijom tokom vremena te eksplicitna inkluzija ovih promjena je baza 4D radioterapije i 4DCT simulacije kao integralnog dijela IMRT tretmana. Prema studiji koju su prezentovali Rietzelet al. 4DCT simulacija je rezultirala signifikantno manjim i bezbjednijim marginama<sup>13</sup>.

U studiji koja je evaluirala intrafrakcijska i interfrakcijska pomjeranja tumora, primjećena su interfrakcijska pomjeranja do 2.5 mm, što ukazuje da precizna isporuka doze može biti planirana tehnikama koje uzimaju u obzir sve ove parametre<sup>14</sup>. U drugoj studiji koja je evaluirala 166 tumora pluća bazirano na 4DCT simulaciji, Liuetal i kolege prikazali su signifikantnu vezu između pokreta tumora i pokreta dijafragme, superoinferiorne osovine pozicije tumora u plućima, veličine GTV, te tumorskog stadijuma<sup>15</sup>.

Podaci koji su dobijeni 4DCT simulacijom u ovom radu su pokazali da tumori periferne lokalizacije donjeg lobusa blizu dijafragme pokazuju najveću respiratornu pokretljivost, a zatim tumori posteriornog segmenta gornjeg lobusa.

Ovi rezultati su u korelaciji sa rezultatima aktuelnog ispitivanja koje je pokazalo da postoji statistički značajna razlika pozicije GTV između gornjeg i donjeg lobusa kada je upitanju X –mediolateralna osovina pluća. Respiratorni pokreti tumora su povezani sa lokalizacijom tumora, volumenom, ali lokalizacija tumora se smatra najvažnijim faktorom. Takođe, rezultati aktuelnog ispitivanja su pokazali najveće odstupanje pozicije tumorskog volumena do 8 mm u Zosi-superoinferiorno, koje je u korelaciji sa već navedenim studijama.

Osnovni nedostatak aktuelne studije je mali broj pacijenata, ali se i na osnovu ovih rezultata može ukazati na opravdanost upotrebe 4DCT simulacije u IMRT tretmanu, te preciznom praćenju pokreta tumora tokom RT tretmana.

### Zaključak

Radioterapija karcinoma pluća je kompleksna i implementacija savremenih tehnika kao što je IMRT uz 4D CT simulaciju je izuzetno važna. Implementacija ove tehnike uz 4DCT simulaciju rezultira individualiziranim marginama koje uzimaju u obzir pokrete tumora tokom disanja, te na taj način unapređujemo preciznost tokom zračnog tretmana.

### Literatura

1. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radio chemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181–2190.
2. Machtay M, Paulus R, Moughan J, et al. Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol* 2012;7:716–722.
3. De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer *Clin Oncol* 2010; 28:5301–5310.
4. Chan C, Lang S, Rowbottom C, Guckenberger M, Faivre-Finn. Intensity modulated radiotherapy for lung cancer: current status and future developments. *J Thorac Oncol* 2014;9:1598-1608.
5. Joe Y. Chang. Intensity modulated radiotherapy not 3D conformal is preferred technique for treating locally advanced lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25(2):110-116.
6. Pan T, Lee TY, Rietzel E, Chen GT: 4D CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi slice CT. *Med Phys* 2004;31:333-340.
7. Low DA, Nystrom M, Kalinin E, et al: A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing. *Med Phys* 2003;30:1254-1263.
8. Maxim PG, Loo BW, Shirazi H et al. Quantification of motion of different thoracic locations using four-dimensional computed tomography: implications for radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1395-1401.
9. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing. Recording and reporting photon beam intensity modulated radiation therapy. ICRU Report 83. Bethesda, MD:ICRU;2010.
10. Sura S, Gupta V, Yorke E, Jackson A et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for Inoperable non-small cell cancer: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) experience. *Radiother Oncol* 2008;8:717-23.
11. Panataroto JR et al. Motion analysis of 100 mediastinal lymph nodes: potential pitfalls in treatment planning and adaptive strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 4:1092-1099.
12. Ahmmed N, Sankar V, Kate J et al. Does Motion assessment with 4 Dimensional computed tomographic imaging for non-small cell lung cancer radiotherapy improve target volume coverage. *Clinical Medicine Insights 2017: Oncology volume 11:1-7. A. K.*
13. Rietzel E, Liu KP, Doppke et al. Design of 4D treatment planning target volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:( 1):287–295.
14. Ueki N, Matsuo Y, Nakamura M, Mukumoto N, Iizuka Y, Miyabe et al. Intra and interfractional variations in geometric arrangement between lung tumors and implanted markers. *Radiother Oncol* 2014;110:523-528.
15. Liu HH, Balter T. Tutt et al. Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:(2):531–540.

### Autor za korespondenciju:

Slavica Marić,  
Bul. Stepe Stepanovića 181b, Banja Luka,  
tel. +387 66 906 773  
e-mail: masa.maric3@gmail.com