KONFORMALNA RADIOTERAPIJA

CONFORMAL RADIOTHERAPY

Marko Erak, Ljubomir Stajčić*

Sažetak. Veliki napredak uređaja za kompjuterizovanu tomografiju i pozitronsku emisionu tomografiju, omogućio je da se definiše volumen tumora i izbegne zračenje normalnih struktura. Takođe, postalo je moguće meriti i proračunati individualne varijacije u pokretima tumora pri respiraciji.

Zahvaljujući preporukama Međunarodne komisije za jedinice radijacije (engl., *International Commission on Radiation Units, ICRU*), za definisanje volumena i doza, omogućena je rutinska upotreba 3D konformalne radioterapije.

Ključne riječi: Konformalna radioterapija

Uvod

Radioterapija se ubrzano razvija poslednjih godina. Zahvaljujući napretku uređaja za kompjuterizovanu tomografiju (KT) i pozitronsku emisionu tomografiju, pojavila se mogućnost definisanja volumena cilja i u izbegavanja zračenja normalnih struktura [1].

Nagli razvoj informacionih tehnologija i njihova primena u medicini, kao što su metode slikanja (engl., *imaging methods, IM*) u dijagnostici (kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije, /engl., *High Resolution Computed Tomography, HRCT*); magnetna rezonanca, MR; pozitronska emisiona tomografija, PET), omogućile su uspešnu primenu računara za planiranje radioterapije. Računarski sistem za planiranje radioterapije (engl., *treatment planning system, TPS*) omogućio je razvoj i primenu virtuelne simulacije, 3D planiranja i konformalne radioterapije.

U isto vreme, postalo je moguće meriti i proračunavati individualne varijacije u pokretima tumora pri respiraciji. Sistem planiranja može u obzir uzimati nehomogenost tkiva, što dalje može poboljšati distribuciju radiodoze na tumorsko tkivo.

Zahvaljujući preporukama Međunarodne komisije za jedinice radijacije (engl., *International Commission on Radiation Units, ICRU*), za definisanje volumena i doza, omogućena je rutinska upotreba 3D konformalne radioterapije.

Cilj radioterapije je ozračivanje planiranog volumena bolesnog tkiva određenom dozom, uz pažljivo čuvanje okolnog zdravog, što bi trebalo da dovede do uništenja tumora i izlečenja, odnosno da produži život bolesnika (kurativna radioterapija), prevenira simptome (najčešće smanjenje bolova) i poboljša kvalitet života bolesnika (paliativna radioterapija).

Pioniri u istraživanju primene konformalnog metoda u radioterapiji su Takahashi u Japanu [2], Proimos, Wright i Trump u SAD [3], Green, Jennings i Christie u Velikoj Britaniji [4]. Kompjuterski kontrolisanu radioterapiju započeo je Kijewski [5] u Harvard Medical School i Davy [6] u Royal Free Hospital u Londonu. Sterling je prvi put demonstrirao 3D pristup u planiranju radioterapije, koristeći kompjuterske tehnike koje prikazuju virtuelni 3D prikaz anatomskih struktura i izodoznu distribuciju kroz izodozne površine (2D kolor prikaz) [7]. McShan je u kliničku upotrebu uveo 3D

TPS zasnovan na opciji BEV (*engl.*, *beam eye view*; *BEV*), koja omogućava radiologu da iz perspektive izvora zračenja planira oblik zračenog polja, kao i ugao pod kojim zračenje dospeva na metu [8,9].

Moderni digitalni linearni akceleratori za konformalnu radioterapiju predstavljaju složene uređaje, koji u sebi integrišu: TPS, MLC (*engl.*, *multileaf collimator*, *MLC*), i KT-simulator.

Planiranje trodimenzionalne radioterapije

Trodimenzijska (3D) konformalna radioterapija je veoma precizna tehnika, koja se bazira na trodimenzionalnom volumetrijskom definisanju tumora kritičnih organa. Trodimenzionalno planiranje se koristi u tretmanu tumora koji se nalaze veoma blizu vitalnih struktura i organa, koje u prošlosti zbog toga nije bilo moguće efikasno zračiti.

U procesu planiranja radioterapije posebnu pažnju treba obratiti na:

- određivanje proširenosti tumora (određivanje TNM statusa i kliničkog stadijuma bolesti),

- opšte stanje bolesnika (Karnofski i Zubrod skala), [10],

- određivanje referentnih volumena zračenja (na osnovu preporuka ICRU i protokola br. 50 iz 1993. godine i dodatka br. 62 iz 1999. godine) [11,12],

- toleranciju okolnih zdravih tkiva na zračenje (radi se o tkivima čija specifična osetljivost na zračenje može da utiče na planiranje radioterapije i direktno na eventualnu pojavu komplikacija; da bi se izbegle komplikacije potrebno je da doza koju prime, tzv. rizični organi, bude manja od vrednosti koja može izazvati neželjeni efekat),

- komplikacije radioterapije (osnovni cilj radioterapije je da se terapijska doza zračenja koncentriše na metu, odnosno tumor, koja mora da se ozrači što homogenije uz najmanje moguće ozračivanje okolnih zdravih struktura; komplikacije se mogu javiti na bilo kom organu u toku, kao i posle zračenja; verovatnoća javljanja komplikacija na okolnim zdravim organima zavisi od visine predate doze i volumena ozračenog zdravog tkiva; komplikacije koje nastanu kao posledica primene zračenja mogu biti */a/ akutne*, javljaju se u toku zračenja ili neposredno nakon zračenja, do nekoliko sedmica nakon zračenja, i ove komplikacije su uglavnom reverzibilne, jer se najčešće radi o postiradijacijskim zapaljenskim promenama, i retko dovode do teških morfoloških i funkcionalnih

oštećenja, */b/ subakutne*, javljaju se u periodu od nekoliko sedmica do nekoliko meseci nakon završenog zračenja, i */c/ hronične*, javljaju se u periodu od nekoliko meseci nakon završenog zračenja, i kod njih su promene uglavnom ireverzibilne, tj. dovode do funkcionalnih i morfoloških promena).

Trodimenzijsko planiranje se zasniva na seriji preseka tumora dobijenih KT ili MR, za razliku od dvodimenzijskog, kod kojeg se planiranje vrši na osnovu jednog referentnog skena dobijenog na KT ili na simulator grafiji ili skopiji. Na svakom od aksijalnih preseka dobijenih metod-om/ama slikanja određuju se konture tela i referentni volumeni zračenja:

1. anatomske konture tela pacijenta,

2. deo tumora koji je vidljiv (dostupan) kliničkim ili dijagnostičkim metodama, tzv. GTV (*engl.*, *gross target volume*, *GTV*) (slika 1); određivanje granica GTV u najvećem broju slučajeva ne predstavlja problem; u slučajevima kada je došlo do širenja tumora *per continuitatem* i infiltracije okoline, određivanje kontura GTV može predstavljati problem koji se nastoji prevazići aplikacijom kontrastnog sredstva u toku slikanja; ukoliko je urađeno više različitih metoda slikanja može se vršiti i integracija snimaka, tzv. kompjuterskom fuzijom slika,

3. GTV sa zonom subkliničkog širenja tumora oko GTV, predstavlja, tzv. CTV (*engl.*, *clinical target volume*, *CTV*) (slika 1); u subkliničkoj zoni se, takođe, nalaze maligne ćelije, ali u manjem broju, te ne mogu biti viđene u toku kliničkih ili dijagnostičkih procedura; određivanje kontura CTV zahteva veliko iskustvo i znanje, prvenstveno anatomske odnose određene regije, kao i biologije tumora,

4. CTV sa marginalnom zonom čija širina uzima u obzir varijacije u dimenzijama i položaju tkiva u odnosu na veličinu zračenog polja, predstavlja, tzv. PTV (*engl.*, *planning target volume*, *PTV*) (slika 1); pod varijacijama se podrazumevaju fiziološki pokreti tela (disanje), eventualno pomicanje pacijenta u toku zračenja, promene u veličini CTV; ako u toku zračenja dođe do promene u veličini CTV, potrebno je provesti terapijski plan ponovo i uskladiti sa novim stanjem; s obzirom da se granice tela prilikom disanja menjaju za oko 5 do 15 mm, to se ova vrednost i uzima za pomeranje granice za PTV,

5. rizične organe, odnosno OR (*engl., organs at risk, OR*); predstavlja konture rizičnih organa koje se moraju definisati (slika 1).

Slika 1. Prikaz GTV, CTV i PTV

Posle ocrtaavanja kontura na svim presecima, računar integriše dobijene informacije u tro-dimenzionalni prikaz anatomskih struktura (slika 2). Radi lakšeg prepoznavanja različitih struktura, iste se prikazuju u različitim bojama. Takođe, moguće je, koristeći računarske grafičke programe, izvršiti rotaciju i pomeranje struktura od interesa, što omogućava bolji uvid u prostorni odnos označenih struktura međusobno, kao i odnos prema izvoru zračenja.

Trodimenzionalna rekonstrukcija omogućava anatomski prikaz, tzv. virtuelnog pacijenta, sa kompletnim pregledom trodimenzionalnih odnosa tumorskog volumena i okolnih organa, kao i odnos prema izvoru zračenja, sa mogućnošću podešavanja distribucije doze zračenja, tako da ona svojim oblikom odgovara obliku tumorskog volumena.

Slika 2. Trodimenzionalni prikaz tumora i okolnih anatomskih struktura

Posle definisanja kontura tumora i okolnih struktura od interesa, vrši se virtuelna simulacija i određuje tehnika zračenja sa simulacijom zračnih snopova na trodimenzionalnom prikazu pacijenta. Moderni sistemi za trodimenzionalno planiranje imaju nekoliko opcija za simulaciju zračnog snopa, koje se međusobno nadopunjuju.

1. BEV opcija (*engl., beam eye view, BEV*), pogled u pravcu pružanja zračnog snopa.

To konkretno znači da se iz pozicije izvora zračenja simulira oblik polja zračenja u odnosu na ciljni volumen i organe od rizika. Ovom opcijom je moguće podešavanje ugla snopa zračenja i njegovo oblikovanje na najoptimalniji način. Ova podešavanja se izvode multilamelarnim kolimatorom. Nije moguće prikazati više zračnih snopova istovremeno.

Slika 3. Pogled u pravcu pružanja zračnog snopa (*engl., beam eye view, BEV*)

2. DRR opcija (*engl., digital reconstructed radiography, DRR*).

Ova opcija nastaje računarskom analizom svakog pojedinačnog volumenskog elementa (*engl., voxel*) dobijenog na KT presecima, a služi za određivanje geometrijskih parametara snopova/polja zračenja. Na ovaj način se u digitalnoj formi mogu prikazati sve strukture koje se vide i na klasičnoj radiografiji, kao i konture referentnih volumena i organa od rizika, oblik, ugao i geometrija snopa zračenja, njegovo prostiranje i divergencija.

Slika 4. Digitalno rekonstruisana radiografija (*engl., digital reconstructed radiography, DRR*)

3. REV opcija (*engl., room eye view*), predstavlja pogled iz odabranog ugla u bunkeru za zračenje.

Uz pomoć ove opcije moguće je postranično sagledati trodimenzionalno radioterapijski tretman. Ovom opcijom vide se odnosi svih snopova zračenja, definisanih volumena, modela pacijenta (slika 5).

Koristeći simulator moguće je, još uvek u virtuelnom scenariju, izabrati najbolji način i ugao za primenu terapijskih zraka. Prilikom ove procedure, radiolog/radioterapeut je u mogućnosti da vidi „metu“ i okolne organe, iz perspektive izvora zraka (BEV). Na taj način moguće je podešavati ugao zračenja i broj i oblik polja, a i precizno odrediti dimenzije mete u sve tri ravni.

Linearni akceleratori su opremljeni posebnim dodatnim uređajima koji se zovu višamelarni kolimatori, koji omogućavaju podešavanja zračnog, odnosno zračnih polja. Višamelarni kolimatori su uređaji koji su ugrađeni u glavu uređaja za zračenje. Čini ga 40 do 80 parova olovnih lamela koje se pokreću motorima, i koji su pod kontrolom računara. Lamele su debljine od 5 do 10 mm. Definisanje oblika i veličine zračnog polja vrši se u toku planiranja zračenja, ucrtavanjem kontura BEV ili DRR opcijom. Računar za svaku lamelu određuje položaj koji će ona zauzeti u toku tretmana zračenja.

Slika 5. Pogled sa mesta radioterapeuta (*engl., room eye view, REV*)

Velika prednost trodimenzionalnog planiranja leži u mogućnosti kombinovanja više zračnih snopova čije se centralne ose ne nalaze u istoj ravni, kao i kod oblikovanja zaštitnih blokova.

Nakon unošenja ovih podataka u računarski sistem za planiranje zračenja, vrši se i proračun o predatoj dozi na celi tretirani volumen, što je najvažnija informacija na osnovu koje se i određuje plan zračenja.

Kod standardnog načina određivanja doze i proračuna izodozne raspodele, propisivanje ukupne doze ili doze po frakciji vrši se u odnosu na referentnu tačku ili na izodoznu površinu. Referentna tačka ili izocentar je tačka u anatomskoj strukturi od kliničkog značaja, a izodozna površina

obuhvata ciljni volumen. Kod standardnih tehnika zračenja normalizaciona tačka je najčešće postavljena u centralnoj osi zračnog snopa ili u izocentru.

Međutim, u trodimenzionalnom planiranju centralna osa snopa zračenja često nije unutar kontura anatomskeg modela bolesnika ili je unutar zone nehomogene tkivne strukture i ispod zaštitnog bloka. Primenom trodimenzionalnog planiranja pri proračunu izodozne raspodele uzima se u obzir odnos kontura tumorskog volumena, okolnih struktura i geometrija polja zračenja uz moguću korekciju istih. Simulacione opcije trodimenzionog planiranja otvaraju velike mogućnosti u kombinovanju snopova zračenja, kao i planiranje više različitih tehnika zračenja [13-15].

Moderni uređaji za trodimenzionalnu radioterapiju imaju softver za kvantifikaciju parametara terapijskog plana (radi se o opcijama sa kompleksnim matematičkim operacijama) i njihovu komparaciju. Planer bira terapijski plan kojim se postiže optimalna distribucija doze, kako na ciljni volumen, tako i na organe od interesa. Programi daju prikaz zapreminske distribucije doze kroz sve trodimenzionalno definisane strukture od interesa i to pomoću DVH (*engl. dose volume histogram, DVH*). DVH je prikaz statističkih podataka u vidu tabele ili grafikona i predstavlja prikaz odnosa volumena definisane strukture i doze zračenja koja je primenjena na taj volumen. U praksi se koriste dve vrste DVH: diferencijalni i kumulativni. Koji će se DVH histogram upotrebiti za analizu i komparaciju parametara u planiranju, zavisi od potreba i konkretne situacije.

Da bi se parametri terapijskog plana pravilno postavili i da ne bi došlo do grešaka, izvodi se verifikaciona simulacija parametara terapijskog plana pre i u toku izvođenja konformalnog zračenja.

Tek pošto su svi parametri zadovoljavajući, prelazi se na zračenje po izabranom protokolu.

Zaključak

Konformalno trodimenzionalno planiranje pokazuje prednosti u odnosu na standardni dvodimenzionalni način planiranja, a to su:

- u planiranju koristi više KT preseka,
- omogućuje potpunu (trodimenzionalnu) sliku tumora i okolnih organa,
- omogućuje procenu odnosa tumora i snopa zračenja,

-omogućuje dobijanje referentnog prikaza za kontrolu preciznosti izvođenja tretmana,

-omogućuje bolju procenu i kontrolu grešaka u proračunu,

-uzima u obzir promenljivost konture tela,

-omogućuje zapreminski proračun distribucije doze,

-postiže se maksimalna zaštita rizičnih organa i smanjuje mogućnost pojave postiradijacionih komplikacija.

Međutim, i pored mnogih prednosti, dvodimenzionalno planiranje radioterapije i danas predstavlja standard u velikom broju institucija, zbog finansijskih ograničenja nabavke modernih uređaja.

Literatura

1. Mackie TR, Kapatoes J, Ruchala K, et al. Image guidance for precise conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 89-105.
2. Takahashi S. Conformation Radiotherapy: rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol Suppl.* 1965; 242: 1-42.
3. Wright KA, Promois BS, Trump JG, et al. Field shaping and selective protection in megavoltage therapy. *Radiology.* 1959; 72: 101.
4. Green A, Jennings WA, Cristie HM. Rotational roentgen therapy in the horizontal plane. *Acta Radiol.* 1960; 31: 275-320.
5. Kijewski PK, Chin LM, Bjarngard BE. Wedge-shaped dose distributions by computer controlled collimator motion. *Med Phys.* 1978; 5: 426-9.
6. Davy TJ, Brace JA. Dynamic 3-D treatment using a computer-controlled cobalt unit. *Br J Radiol.* 1979; 53: 612-6.
7. Sterling TD, Knowlton KC, Weinkam JJ, et al. Dynamic display of radiotherapy plans using computer-produced films. *Radiology.* 1973; 107: 689-91.
8. McShan DL, Silverman A, Lanza D, et al. A computerized tree-dimensional treatment planning system utilizing interactive color graphics. *Br J Radiol.* 1979; 52: 478-81.
9. Reinstein LE, McShan DL, Webber B, et al. A computer-assisted three-dimensional treatment planning system. *Radiology.* 1978; 127: 259-64.
10. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity and guidelines. *J Clin Oncology.* 1984; 2: 187-193.
11. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording and

- Reporting Photon Beam Therapy: ICRU Report 50. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
12. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
 13. Read G. Conformal radiotherapy: a clinical review. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1998; 10: 288-96.
 14. Bey P, Gerard JP. Practical determination of volume and doses in conformal radiotherapy. Cancer Radiother. 1998; 2: 615-8.
 15. Webb S. Advances in three-dimensional conformal radiation therapy physics with intensity modulation. Lancet Oncol. 2000; 1: 30-6.

Summary. Great advance in devices for computerized tomography and positron emission tomography has enabled definition of the tumor volume and avoidance of radiation of normal structures. It has also made possible to measure and calculate individual variations in tumor movements during respiration.

Thanks to the Recommendations of the International Commission on Radiation Units (ICRU) for definition of volume and doses, it has been enabled a routine use of 3D conformal radiotherapy.

Key words: Conformal radiotherapy

Marko Erak,

Zavod za radiološku terapiju, Institut za onkologiju, Sremska Kamenica

*Ljubomir Stajčić,

Zavod za radiologiju, Klinički centar Banja Luka