

OVREDNOTENJE INTRAFRAKCIJSKIH PREMICOV PRI RADIKALNEM OBSEVANJU KARCINOMA PROSTATE

EVALUATION OF INTER- AND INTRA-FRACTION MOVEMENT IN PROSTATE CANCER RADIATION THERAPY

Andrej Breznik¹, Borut Kragelj¹, Primož Peterlin¹, Valerija Žager Marciuš^{1,2}, Irena Oblak¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Oddelek za teleradioterapijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta, Oddelek za radiološko tehnologijo, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana

Korespondenca/Correspondence: Andrej Breznik, mag. inž. rad. tehnol., abreznik@onko-i.si

Prejeto/Received: 15.1.2016

Sprejeto/Accepted: 22.2.2016

IZVLEČEK

Uvod: Vrednotenje intrafrakcijskih premikov karcinoma prostate v obsevalnem procesu, ki zajema spremljanje premikanja bolnika in notranjih organov, je običajen proces v klinični praksi, ki pomembno vpliva na določitev velikosti varnostnih robov.

Namen: Namen raziskave je izboljšanje kvalitete obsevanja pri radikalnem obsevanju karcinoma prostate s pomočjo izračuna ustrezne velikosti varnostnega roba po Van Herkovi formuli.

Metode dela: V raziskavo je bilo vključenih 9 bolnikov z radikalnim namenom zdravljenja karcinoma prostate. Vsi bolniki so bili obsevani z volumetrično modulirano ločno terapijo (VMAT) v kombinaciji z on-line slikovno vodeno radioterapijo (IGRT). Bolniki so imeli pred pričetkom obsevanja s pomočjo ultrazvoka v prostato vstavljeni tri zlata zrna, ki omogočajo lokalizacijo prostate na elektronskem portalnem sistemu (EPID). Izračun populacijske (Σ) in naključne napake (σ) premikov je temeljil na slikanju pred in po končani dnevni obsevalni frakciji. Klinični tarčni volumen–planirani tarčni volumen (CTV–PTV), velikost ustreznih varnostnih robov, je bila izračunana po formuli Van Herka.

Rezultati in razprava: Povprečni premiki in standardni odkloni intrafrakcijskega premikanja prostate so: $-0,11 \pm 1,79$ mm, $-1,07 \pm 1,65$ mm, $-0,65 \pm 1,56$ mm v anteriorno-posteriorni (AP), superiorno-inferiorni (SI) in medio-lateralni (ML) smeri, medtem ko povprečni premiki in standardni odkloni intrafrakcijskega premikanja kostnih struktur znašajo: $-0,91 \pm 1,33$ mm, $-0,01 \pm 1,39$ mm in $-0,32 \pm 1,46$ mm prav tako v AP, SI in ML smeri. Intrafrakcijski premiki kostnih struktur so izrazitejši v AP in ML smeri, medtem ko so prevladujoči intrafrakcijski premiki prostate v SI in ML smereh.

Zaključek: Rezultati so pokazali, da 3 mm velik varnostni rob od CTV do PTV zagotavlja, da 90% bolnikov v populaciji prejme 95% ali več predpisane minimalne kumulativne doze na CTV področje, kar je dobro. Zmanjšanje velikosti varnostnega roba posledično vodi do potencialnega zmanjšanja toksične obremenitve kritičnih organov.

Ključne besede: karcinom prostate, intrafrakcijski premiki, nastavitvene napake

ABSTRACT

Introduction: The evaluation of intrafraction motion of prostate cancer during the radiation therapy process, which includes monitoring of the movement of the patient and of the internal organs, is a common process in clinical practice and has a significant impact on determining the size of the healthy margins.

Purpose: The purpose of the study was to improve the quality of therapy in the radical radiotherapy of prostate cancer by calculating the appropriate size of the healthy margins according to the Van Herk formula.

Methods: The study included 9 patients with prostate cancer who received volumetric modulated radiation therapy (VMAT) in the combination with the on-line image guided radiotherapy (IGRT). Three intraprostatic gold fiducial markers were inserted in the prostate by ultrasound before the radiotherapy, in order to allow localisation of the prostate on the electronic portal imaging device (EPID). Systematic population error (Σ) and random population error (σ) of movements were based on daily pre- and post-treatment images. Clinical target volume (CTV) and planning target volume (PTV), the healthy margins were calculated according to Van Herk formula.

Results and discussion: The average movements and standard deviations of intrafraction prostate movements were (mean \pm SD): -0.11 ± 1.79 mm, -1.07 ± 1.65 m and -0.65 ± 1.56 mm in anterior–posterior (AP), superior–inferior (SI) and medial–lateral (ML) directions, respectively. The average movements and standard deviations of the infraction bone structure movements were (mean \pm SD): -0.91 ± 1.33 mm, -0.01 ± 1.39 mm and -0.32 ± 1.46 mm in AP, SI and ML directions, respectively. The dominant intrafraction bone structure motions were in the AP and ML directions, while the dominant intrafraction prostate movements were in AP and SI directions.

Conclusion: Based on the results we can conclude that a 3 mm extension of CTV–PTV margin, as the lower limit, is enough to ensure that 90% of the patients treated for prostate cancer will receive a minimum cumulative CTV dose higher than or equal to 95% of the prescribed dose, which is good. The reduction of the healthy margin size consequently leads to the potential reduction in the toxic load of the critical organs.

Key words: prostate cancer, intrafraction movement, set-up error.

UVOD

Vzrok za nastanek rakave bolezni je nepopravljiva okvara na nivoju celične deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki vodi do nenadzorovane celične delitve. Posledica nenadzorovane delitve (prolifracije) je vraščanje malignih celic v sosednja tkiva, širjenje po mezojnicah v bezgavke in kasneje po krvi vse do oddaljenih organov, kjer nastanejo zasevki (Zadnik in Žakelj, 2014).

Rak prostate

Rak prostate (RP) predstavlja z 18,1% obolenostjo najpogostejšo rakavo obolenje pri moških v Sloveniji. V obdobju od 2007–2011 je bila povprečna letna incidenca RP v Sloveniji okoli 1320 novih odkritih bolezni letno (Register raka Slovenije, 2011).

Incidenca RP v Sloveniji in svetu je v porastu, kar lahko pripisujemo staranju populacije, predvsem pa zgodnji diagnostiki z določanjem prostatičnega specifičnega antigena (PSA) (Kragelj in sod., 2009). Iz registra EU je moč razbrati, da incidenca predstavlja 85.000 novih primerov letno, vendar je opaziti razlikovanje po posameznih državah. Med njimi v sam vrh sodijo države Skandinavskega polotoka, predvsem Švedska (Oblak, 2006).

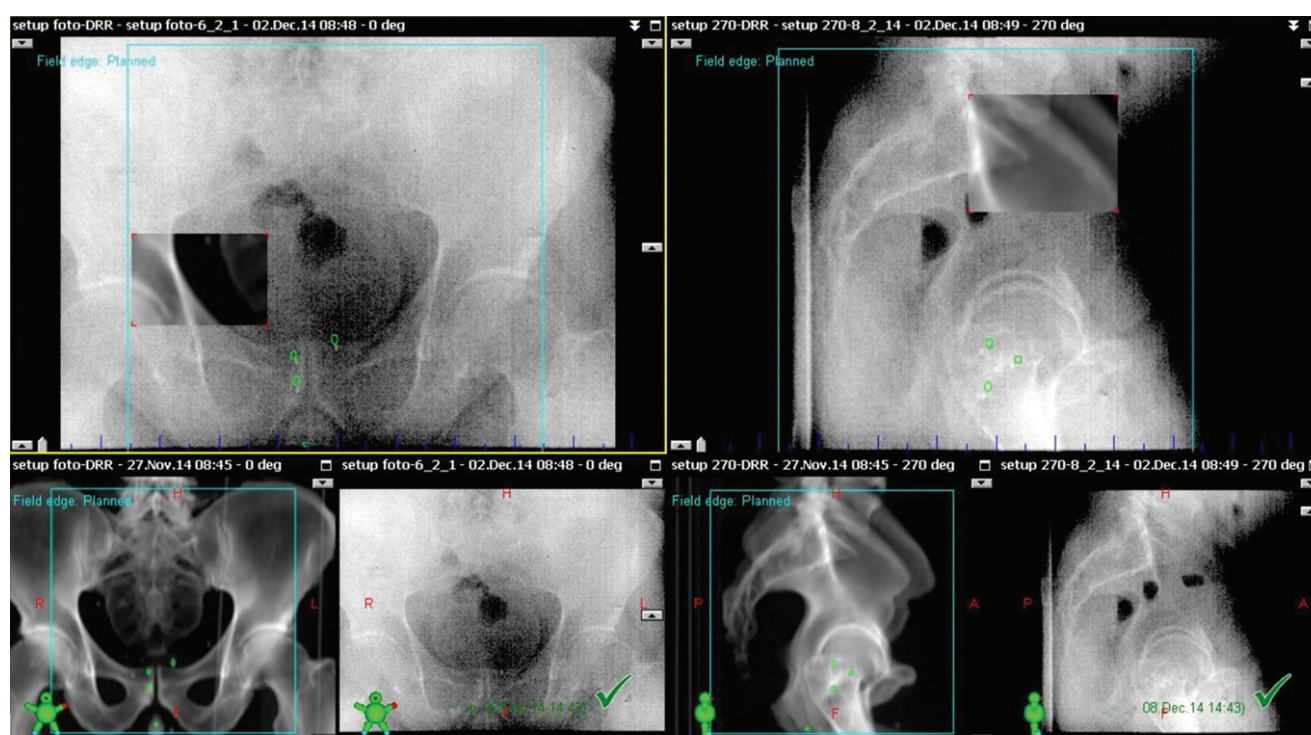
Radioterapija in verifikacijski procesi

Radioterapija je veja medicine, ki se ukvarja z zdravljenjem malignih in nemalignih bolezni s pomočjo ionizirajočega sevanja in predstavlja eno izmed metod za zdravljenje raka prostate. Cilj radioterapije je natančna aplikacija določenega odmerka ionizirajočega sevanja na predhodno določen tarčni

volumen ob čim manjši okvari zdravih tkiv, ki se nahajajo v neposredni okolici tumorja (Strojan in sod., 2009).

Sodobna obsevalna tehnika, imenovana volumetrično modulirana ločna terapija (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) je najbolj pogosto izbrana obsevalna tehnika pri obsevanju raka prostate. Predstavlja posodobljeno in novejšo obliko intenzitetno modulirane radioterapije (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT). Obe tehniki omogočata večjo natančnost obsevanja in s tem uporabo višjih skupnih doz na tarčni volumen oziroma manjšo obremenjenost zdravih tkiv z obsevanjem (Peterlin in sod., 2012; Thairat et al., 2013).

Med verifikacijske procese, ki zagotavljajo obsevanje tarčnega volumna, kot je predvideno v obsevalnem načrtu (The Royal College of Radiologists, 2012), v radioterapiji uvrščamo slikovno vodeno radioterapijo (Image Guided Radiotherapy, IGRT). IGRT je radioterapevtska metoda, ki omogoča vsakodneвно spremljanje in sledenje nastavitve bolnika oziroma tumorja in ustrezno prilagoditev glede na njuno gibanje (Hukku et al., 2004). Predstavlja postopek primerjave aktualne EPI slike bolnika z referenčnimi slikami, posnetimi v procesu načrtovanja in priprave na obsevanje na simulatorju. Doseči moramo natančno ujemanje položaja tumorske tarče in bolnika v primerjavi s planiranim položajem, kar ponazarja natančno namestitev bolnika, kontrolo nastavitvenih slik ter izvedbo ustreznih premikov za natančno ujemanje tumorske tarče in ustrezne poravnave bolnika med obsevanjem (Amelio et al., 2013). S sistematičnim izvajanjem IGRT zmanjšamo geometrične nepravilnosti, ki nastanejo pri spremenjeni geometrijski nastavitvi bolnika in anatomskih sprememb, ki so posledica zdravljenja (Gupta in Narayan, 2012). Uporaba



Slika 1: Prikaz verifikacijskega postopka z elektronsko portalno sliko (Portal Image, EPI) in digitalnim rekonstruiranim radiogramom (Digital Reconstructed Radiograph, DRR) v programu PortalVision

IGRT nam posledično omogoča zmanjšanje varnostnih robov pri obsevanju RP, saj lahko zmanjšamo vpliv dnevnega premikanja prostate (Grabec in sod., 2011; Budiharto et al., 2011).

Geometrične nepravilnosti v radioterapiji

Geometrične nepravilnosti v radioterapiji predstavljajo neskladnost geometrične nastavitve položaja bolnika pred obsevanjem, med predvidenim položajem (slika DRR) in položajem pred, med ter po obsevanju (slika EPI) (Stanley, 2015). Lahko jih razdelimo v dve skupini: sistematične in naključne napake. Posledica obeh napak se odraža kot premik obsevalnega polja, kar predstavlja premik bolnikovega izocentra za obsevanje (The Royal College of Radiologists, 2012). Velikost varnostnega roba določajo velikosti nastavitvenih napak, na katere vplivajo napake pri izvajanju meritev slik, nastavitve bolnika, napake pri izvajanju premika bolnika ter intrafrakcijski premiki tarčnih volumnov (Melancon et al., 2007).

Razlika med inter- in intrafrakcijskimi premiki je, da interfrakcijski premiki predstavljajo premike med posameznimi obsevanji in prikazujejo dnevna odstopanja v položaju izocentra na obsevalnem aparatu v odnosu do predvidenega položaja izocentra, ki je bil določen ob pripravi na obsevanje ali kasneje v procesu načrtovanja obsevanja (Xu et al., 2008).

Intrafrakcijski premiki pa so tisti, ki se zgodijo znotraj ene frakcije obsevanja. Predstavljajo premik kostnih struktur ali notranjih organov glede na položaj izocentra s predhodno znanim položajem le-teh pred obsevanjem (Stroom, 2000). Pri večjih intrafrakcijskih premikih potrebujemo večje varnostne robove, kar posledično predstavlja večji obsevalni volumen kritičnih organov (Organs At Risk, OAR) in njihovo večjo dozno obremenitev, kar lahko vodi do izrazitejših stranskih učinkov obsevanja (Chow et al., 2009). Delimo jih glede na premikanje bolnika (neudoben in prisiljen položaj oz. nesproščenost med postopkom obsevanja) in premikanje organov v bolniku (na premikanje prostate v telesu vplivajo polnjenost mehurja, polnjenost rektuma z blatom in zrakom, premikanje diafragme med dihanjem ter nastajanje vetrov med obsevanjem) (Britton et al., 2005). Največji vpliv na intrafrakcijsko premikanje prostate ima različno polnjenje rektuma in mehurja v procesu obsevanja (Kupelian et al., 2006). Raziskave poročajo, da obstaja korelacija med polnjenostjo rektuma (količino blata in zraka) in vplivom le-tega na pojav intrafrakcijskega premikanja prostate (Kupelian et al., 2006; Litzenberg et al., 2006).

Van Herkova formula

Velikost varnostnega roba med kliničnim tarčnim volumnom (Clinical Target Volume, CTV) in planiranim tarčnim volumnom (Planning Target Volume, PTV) je odvisen od geometričnih nepravilnosti, torej od vrednosti sistematične (Σ) in naključne napake (σ) (Remeijer in Van Herk, 2006).

Formula Van Herka (MCHF) ($2,5*\Sigma + 0,7*\sigma$) pravi, da 2,5-kratna vrednost sistematične napake plus 0,7-kratnik naključne napake zagotavljata, da 90% bolnikov v populaciji prejme

95% ali več predpisane minimalne kumulativne doze na CTV področje (Van Herk, 2004). Sistematično odstopanje vseh bolnikov predstavlja povprečne vrednosti odstopanj posameznih bolnikov. Povprečne vrednosti lahko odstopajo od referenčnega položaja in zato je potrebno populacijsko sistematično odstopanje izračunati kot standardno deviacijo (SD) od povprečnih vrednosti odstopanj vseh bolnikov. Naključno odstopanje za posameznega bolnika je določeno kot SD vseh premikov. Populacijsko naključno odstopanje je določeno kot koren povprečja kvadratov (root mean square, RMS) od SD vseh bolnikov (Van Herk, 2004).

NAMEN IN CILJI

Namen raziskave je izboljšanje kvalitete radikalnega obsevanja karcinoma prostate s pomočjo izračuna ustrezne velikosti varnostnega roba po Van Herkovi formuli. Cilj raziskave je ovrednotenje intrafrakcijskih translacijskih premikov in analiza sistematičnih in naključnih napak, ter izračun korelacije med intrafrakcijskimi premiki kostnih struktur in vstavljenih zrn v prostati.

METODE DELA

Raziskava sodi v prospektivno načrtovano klinično raziskavo. Časovni termin pridobivanja podatkov je bil od oktobra 2014 do avgusta 2015. V raziskavo je bilo vključenih 9 bolnikov z radikalnim namenom zdravljenja karcinoma prostate. Skupaj je bilo izvedenih in analiziranih 3336 premikov na 684 EPI slikah v vseh translacijskih smereh, AP (antero-posteriorni), ML (medio-lateralni) in SI (superiorno-inferiorni) smeri. Optimalna velikost varnostnega roba je bila izračunana s pomočjo formule Van Herka. Opravljen je bil tudi Pearsonov koeficient korelacije (r_{xy}) za izračun moči linearne povezanosti dveh spremenljivk, kar v našem primeru predstavlja povezanost med intrafrakcijskimi premiki kostnih struktur in zrn v prostati v vseh translacijskih smereh.

Pred pričetkom obsevanja je vsak bolnik prejel podroben opis izvajanja klinične raziskave in obrazec o privolitvi v raziskavo, katerega je ob privolitvi k sodelovanju tudi podpisal. Izvedbo klinične raziskave sta potrdila Strokovni svet Onkološkega inštituta in Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME).

Postopek priprave bolnikov na obsevanje

Vsem 9 bolnikom so pred pripravo na obsevanje s pomočjo transrektalnega ultrazvoka vstavili po tri zlata zrna velikosti 3 mm in premera 1,2 mm. Namen vstavljenih zlatih zrn je lokalizacija in spremljanje premikanja prostate med procesom obsevanja, saj se lahko položaj prostate med posameznimi dnevnimi frakcijami obsevanja razlikuje.

Pri vseh bolnikih smo pripravo na obsevanje izvedli na simulatorju, s pomočjo računalniške tomografije (Computed Tomography, CT). 30 minut pred pripravo je bolnik izpraznil sečni mehur in popil en liter vode. Sledila je priprava na obsevanje, kjer smo določili lego bolnika in ustrezno kombinacije fiksacijskih pripomočkov za bolnikovo udobno in ponovljivo namestitvev na obsevalnem aparatu. Uporabili

smo fiksacijski sredstvi znamke Combifix™ (Kneefix in Feetfix) za stabilizacijo nog in stopal ter set podložnih blazin (multi purpose support cushions) za stabilizacijo položaja glave, proizvajalca CIVCO (Medical Solution, ZDA). Vsi bolniki so bili pri pripravi na obsevanje nameščeni v posteriorni ležeči položaj. Področje CT slikanja je določeno od prehoda L3/L4 do 2 cm niže od sednice oziroma približno 2 cm pod oznako na anusu, debelina rezov je 1,5 mm. Položaj izocentra smo določili v enemu izmed predhodno vstavljenih zrn v prostati. V postopku priprave na obsevanje smo na bolniku s tetovažo označili izhodiščne točke (referenčni izocenter), kar se kasneje na obsevalnem aparatu uporablja za ponovno nastavitvev bolnika v enak in dnevno ponovljiv položaj za obsevanje.

Postopek izvedbe obsevanja

Bolniki v raziskavi so bili obsevani na obsevalnem aparatu znamke Varian - Unique Performance Edition (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, ZDA). Obsevalna tehnika VMAT, združena z on-line IGRT metodo, omogoča vsakodnevna slikanja bolnika pred izvedbo obsevanja z namenom zmanjšanja intrafrakcijskih premikov. Pred obsevanjem je bolnik ponovil postopek pitja vode, da smo zagotovili čim bolj podobno polnjenost mehurja, kot je bila ob pripravi na simulatorju. S pomočjo laserskega nastavitvenega sistema smo ga namestili v identično anatomsko lego in referenčne točke ter koordinatni položaj, kot smo to določili na pripravi na obsevanje. Vrednotili smo absolutne translacijske premike, ki ponazarjajo premike bolnika in prostate, ki so nastali med procesom obsevanja v odnosu do položaja, razvidnega iz DRR slike. Takšen proces predstavlja merjenje sprememb v položaju izocentra in preverjanje natančnosti med izhodnim snopom aparata ter predvidenem položajem izocentra pri obsevanju. Vrednost premika je določena kot razlika med načrtovano pozicijo bolnika pred obsevanjem in ustrezno poravnavo glede na referenčno sliko DRR.

V računalniškem programu PortalVision™ (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, ZDA) smo izračunali vse absolutne translacijske premike v AP, SI in ML smeri. Premiki z negativnim predznakom (-) predstavljajo premike v levi, inferiorni in posteriorni smeri, premiki s pozitivnim predznakom (+) pa predstavljajo premike v desni, superiorni in anteriorni smeri. Izvedli smo on-line IGRT slikovno korekcijsko metodo za izračun premikov in izračunali ustrezne premike razvidne iz DRR in EPI slik.

REZULTATI

V poglavju rezultati smo s tabelami prikazali rezultate naše raziskave intrafrakcijskih premikov kostnih struktur in vstavljenih zrn, ustreznost velikosti varnostnih robov intrafrakcijskih premikov po Van Herkovi formuli in korelacijske faktorje pri primerjavi med intrafrakcijskimi premiki kostnih struktur in zrn.

Iz tabele 1 so razvidni rezultati intrafrakcijskih premikov kostnih struktur in vstavljenih zrn. Izmerjene vrednosti predstavljajo: povprečne populacijske premike (M_p), populacijska povprečja standardnih odklonov (SD), sistematično populacijsko napako (Σ_p) in naključno populacijsko napako (σ_p) vseh 9-ih bolnikov v AP, SI in ML smeri. M in SD pri interfrakcijskih premikih kostnih struktur znašajo $-0,91 \text{ mm} \pm 1,33 \text{ mm}$, $-0,01 \text{ mm} \pm 1,39 \text{ mm}$ in $-0,32 \text{ mm} \pm 1,46 \text{ mm}$ v AP, SI in ML smeri. Rezultati Σ_p znašajo 0,36 mm, 0,59 mm, 0,76 mm ter rezultati σ_p znašajo 1,38 mm, 1,44 mm in 1,55 mm v AP, SI in ML smeri.

Tabela 2 prikazuje rezultate ustrezne velikosti varnostnih robov intrafrakcijskih premikov po Van Herkovi formuli, kjer je ustrezna velikost varnostnega roba glede na kostne strukture 1,88 mm, 2,47 mm in 3,00 mm v AP, SI in ML smeri.

Tabela 1: Rezultati povprečnih vrednosti, sistematičnih in naključnih napak pri intrafrakcijskih premikih

| | INTRAFRAKCIJSKI PREMIK | | | | | |
|--|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | KOSTNE STRUKTURE | | | ZRNA | | |
| Smer [mm] | AP | SI | ML | AP | SI | ML |
| Povprečni premik (M_p) | -0,91 | -0,01 | -0,32 | -0,11 | -1,07 | -0,65 |
| Povprečni standardni odklon (SD_p) | 1,33 | 1,39 | 1,46 | 1,79 | 1,65 | 1,56 |
| Sistematična napaka (Σ) | 0,36 | 0,59 | 0,76 | 0,59 | 0,82 | 0,81 |
| Naključna napaka (σ) | 1,38 | 1,44 | 1,55 | 1,87 | 1,75 | 1,67 |

AP – antero-posteriorna smer, SI – superio-inferiorna smer, ML – medio-lateralna smer, M_p – povprečni populacijski premiki, SD – standardni populacijski odklon, Σ_p – sistematična napaka populacije in σ_p – naključna napaka populacije

Tabela 2: Rezultati ustrezne velikosti varnostnih robov intrafrakcijskih premikov

| | USTREZNA VELIKOST VARNOSTNEGA ROBA PRI INTRAFRAKCIJSKIH PREMIKIH | | | | | | | | |
|---------------------------|--|------|------|------|------|------|--------------------------|------|------|
| | KOSTNE STRUKTURE | | | ZRNA | | | KOSTNE STRUKTURE IN ZRNA | | |
| Smer [mm] | AP | SI | ML | AP | SI | ML | AP | SI | ML |
| Velikost varnostnega roba | 1,88 | 2,47 | 3,00 | 2,79 | 3,27 | 3,19 | 4,28 | 4,83 | 4,71 |

AP – antero-posteriorna smer, SI – superio-inferiorna smer, ML – medio-lateralna smer

Tabela 3: Skupne vrednosti korelacijskih faktorjev in p vrednosti pri intrafrakcijskih premikih kostnih struktur in zrn

| Smer [mm] | SKUPNI KORELACIJSKI FAKTORJI INTRA-FRAKCIJSKIH PREMICOV VSEH BOLNIKOV | | |
|--|--|-------------|-------------|
| | AP | SI | ML |
| Korelacija med intrafrakcijskimi premiki kostnih struktur in zrn [r_{yx}] | 0,06 | 0,30 | 0,66 |
| p vrednosti pri izračunu statistične pomembnosti med intrafrakcijskimi premiki kostnih struktur in zrn | $p = 0,42$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ |

AP – antero-posteriorna smer, SI – superio-inferiorna smer, ML – medio-lateralna smer, r_{xy} – korelacijski faktor

Velikost varnostnega roba po Van Herkovi formuli z ozirom na vstavljena zrna znaša 2,79 mm, 3,27 mm in 3,19 mm v AP, SI in ML smeri, medtem ko predstavlja skupna velikost varnostnega roba z ozirom na kostne strukture in vstavljena zrna 4,28 mm, 4,83 mm in 4,71 mm v AP, SI in ML smeri.

Tabela 3 prikazuje korelacijske faktorje in p vrednosti pri primerjavi med intrafrakcijskimi premiki kostnih struktur in zrn. Vrednosti korelacijskih faktorjev med intrafrakcijskimi premiki kostnih struktur in zrn prikazujejo v AP smeri neznatno povezanost ($r = 0,01-0,19$), v SI nizko ($r = 0,20-0,39$) in v ML smeri srednjo ($r = 0,40-0,69$). Vrednosti p prikazujejo statistično značilne korelacijske povezave pri intrafrakcijskih premikih v SI ($p < 0,001$) in ML ($p < 0,001$) smeri, medtem ko za premike v AP smeri ne moremo trditi, da so statistično značilni ($p = 0,42$).

RAZPRAVA

Izračun primerne velikosti varnostnega roba po Van Herkovi formuli v naši raziskavi temelji izključno na izmerjenih vrednostih intrafrakcijskih premikov kostnih struktur in zrn, saj z dnevним on-line IGRT postopkom zmanjšamo vrednosti interfrakcijskih premikov (sistematičnih in naključnih napak) na minimalno raven. Van der Vught et al. (2008) ugotavljajo, da lahko z izvajanjem on-line korekcijske metode zmanjšamo nastavitvene napake pod vrednost enega milimetra. Za natančnejšo oceno velikosti varnostnih robov bi v raziskavo morali vključiti še napake, ki nastanejo v procesu vrisovanja tarčnih volumnov ter OAR. Ostale napake, kot so napake pri vrisovanju vstavljenih zrn na CT in DRR sliki, premikanje vstavljenih zrn v tkivu prostate, so se izkazale za majhne v primerjavi z nastavitvenimi napakami in premikanjem organov (Dehnad et al., 2003).

Znano je, da se položaj prostate spreminja ne glede na položaj kostnih struktur (de Courvoisier et al., 2005). Pregled vplivov intrafrakcijskih premikov premikanja prostate je bil predstavljen v raziskavi, ki so jo objavili Kupelian et al. (2006), kjer so zaključili, da variacije v polnjenosti rektuma, mehurja in premikanja diafragme pri dihanju znotraj enega obsevanja privedejo do razlik v dozni distribuciji na prostato v procesu obsevanja.

Povprečne vrednosti (M_p) in standardni odkloni (SD) intrafrakcijskih premikov kostnih struktur so $-0,91 \text{ mm} \pm 1,33 \text{ mm}$, $-0,01 \text{ mm} \pm 1,39 \text{ mm}$ ter $-0,32 \pm 1,46$ v AP, SI in ML smeri. Povprečne vrednosti (M_p) in standardni odkloni (SD) interfrakcijskih premikov zrn so $-0,11 \text{ mm} \pm 1,79 \text{ mm}$, $-1,07$

$\text{mm} \pm 1,65 \text{ mm}$ ter $-0,65 \pm 1,56$ v AP, SI in ML smeri in prikazujejo ujemanja z rezultati raziskave, ki so jo opravili Schallenkamp et al. (2005). Izsledki raziskav Huang et al. (2002) in Britton et al. (2005) ponazarjajo manjše vrednosti intra- in interfrakcijskih premikov zrn, kar je razvidno tudi iz naših rezultatov, čeprav so v prvem primeru uporabili BAT ultrazvočni sistem za lokalizacijo prostate. Naši rezultati ustrezne velikosti CTV-PTV varnostnega roba glede na intrafrakcijsko premikanje zrn v prostati so 2,79 mm, 3,27 mm in 3,19 mm v AP, SI in ML smeri in so skladni z raziskavo, ki so jo opravili Melancon et al. (2008), ki so potrdili, da pri obsevanju karcinoma prostate v veliki večini zadostuje 3 mm velik varnostni rob z ozirom na intrafrakcijski premik. Rezultati izračuna varnostnega roba se ujema tudi z rezultati Schallenkamp et al. (2005). Beltran et al. (2008) so v svoji raziskavi ugotovili, da bi ustrezala velikost varnostni robov 3,4 mm v AP in SI ter 2,7 mm v ML smeri, kar predstavlja rezultate, podobne našim.

Avtorji podobnih raziskovalnih del, ki so proučevali intrafrakcijsko premikanje prostate v klinični praksi, predlagajo minimalno uporabo CTV-PTV varnostnega roba v velikosti 3 mm (Britton et al., 2005; Aubry et al., 2004; Litzenberg et al., 2006; Melancon et al., 2008).

ZAKLJUČEK

Proces vrednotenja geometričnih napak v samem procesu obsevanja, ki ponazarja spremljanje premikanja bolnika in notranjih organov, predstavlja nepogrešljiv del klinične izvedbe obsevanja. Oba dejavnika premikanja vplivata na natančno predajo doze, ki je omejena s premikanjem obsevalne tarče, neenakomerno geometrijo organa in njegovim premikanjem v telesu, geometrijo snopa sevanja ter nastavitvenih napak bolnika.

Rezultati temeljijo na osnovi izračunov vzorca bolnikov, vključenih v raziskavo, ob predpostavki vsakodnevnega izvajanja on-line IGRT korekcijske metode za nastavitev bolnikovega položaja. Takšen proces privede do zmanjšanja interfrakcijskih premikov in predstavlja edini način za zmanjšanje sistematične in naključne nastavitvene napake na minimalno raven. S pomočjo analize intrafrakcijskih premikov bolnika in vstavljenih zrn v prostati lahko zmanjšamo varnostne robove z uporabo on-line protokola IGRT.

Rezultati so skladni s priporočili drugih avtorjev, ki svetujejo 3 mm varnostni rob zaradi intrafrakcijskih premikov kostnih struktur in zrn vstavljenih v prostati. Zgoraj navedeni izračuni ustreznih velikosti varnostnih robov po Van Herkovi formuli

zagotavljajo, da 90% bolnikov v populaciji prejme 95% ali več predpisane minimalne kumulativne doze na področje CTV v primeru uporabe ustrezne velikosti varnostnega roba v določeni smeri. Zmanjšanje velikosti varnostnega roba posledično vodi do potencialnega zmanjšanja toksične obremenitve OAR.

LITERATURA

- Amelio D, Winter M, Habermehl D et al. (2013). Analysis of inter- and intrafraction accuracy of a commercial thermoplastic mask system used for image-guided particle radiation therapy. *J Radiat Res* 54 (suppl. 1): 69–76.
- Aubry JF, Beaulieu L, Girouard LM et al. (2004). 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* 60 (1): 30–39.
- Beltran C, Herman MG in Davis BJ (2008). Planning target margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four localization methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70 (1): 289–95.
- Britton KR, Takai Y, Mitsuya M, Nemoto K, Ogawa Y et al. (2005). Evaluation of Inter- and Intrafraction Organ Motion during Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Localized Prostate Cancer Measured by a Newly Developed On-board Image-guided System. *Radiat Med* 23 (1): 14–24.
- Budiharto T, Slagmolen P, Haustermans K, Maes F et al. (2011). Intrafractional prostate motion during online image guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 98 (2): 181–86.
- Chow JCL, Jiang R in Markel D (2009). The effect of interfraction prostate motion on IMRT plans: a dose-volume histogram analysis using a Gaussian error function model. *Journal of J Appl Clin Med Phys* 10 (4). <http://www.jacmp.org/index.php/jacmp/article/view/3055/1719> <10.8.2016>
- Dehnad H, Nederveen AJ, van der Heide UA, van Moorselaar RJ, Hofman P in Lagendijk JJ (2003). Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 67 (3): 295–02.
- De Courvoisier R, Tucker SL, Dong L et al. (2005). Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 (4): 965–73.
- Grabec D, Gačnik U in Kragelj B (2011). Natančno obsevanje lokalno napredovanega visokorizičnega raka prostate. *Onkologija* 15 (1): 10–13.
- Gupta T in Narayan Anand C (2012). Image-guided radiation therapy: Physician's perspectives. *J Med Phys* 37 (4): 174–82.
- Huang E, Dong L, Chandra A, Kuban DA et al. (2002). Intrafraction prostate motion during IMRT for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 (2): 261–68.
- Hukku S in Halder S (2004). Image guided radiation therapy. *Apollo Medicine* 1 (2): 146–47.
- Kragelj B, Borštnar S, Sedmak B (2009). Urogenitalni raki: Rak prostate. V: Novaković S ur.in sod., ur. *Onkologija: Raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. 1. izd. Ljubljana: Mladinska knjiga, 347–56.
- Kupelian PA, Langen KM, Zeidan OA (2006). Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 (3): 876–82.
- Litzenberg DW, Balter JM, Hadley SW, Sandler HW et al. (2006). Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy. *Radiat Oncol Biol Phys* 65 (2): 548–53.
- Melancon AD, O'Daniel JC, Zhang L, Kudchadker RJ et al. (2007). Is a 3-mm intrafractional margin sufficient for daily image-guided intensity-modulated radiation therapy of prostate cancer? *Radiother Oncol* 85: 25–59.
- Oblak C (2006). Zgornje odkrivanje, zdravljenje in spremljanje bolnikov z rakom prostate. *Radiol Oncol* 40 (1): 127–36.
- Peterlin P, Kuduzović E, Strojan P (2012). VMAT - volumetrična modulirana ločna terapija. *Onkologija* 16 (1): 33–39.
- Remeijer P, Van Herk M (2006). Imaging for IMRT. V: Bortfeld T, Schmidt-Ullrich R, De Neve W, Wazer DE, eds. *Image-Guided IMRT*. Berlin: Springer, 19–30.
- Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ in Pisansky TM (2005). Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 (3): 800–11.
- Stanley S (2015). Position Verification in Position Verification in Radiotherapy. James Institute of Oncology. http://www.eortc.org/wp-content/uploads/2015/02/s01_04suzannestanley.pdf <8. 8. 2015>.
- Strojan P in sod. (2009). Teleradioterapija. V: Novaković in sod., ur. *Onkologija: Raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. 1. izd. Ljubljana: Mladinska knjiga, 120–135.
- Stroom JC, Kroonwijk KL, Koper PCM, Van Dieren EB in Heijem BJM (2000). Detection of internal organ movement in prostate cancer patients using portal images. *Med Phys* 27 (3): 452–61.
- Thairat J, Hannoun-Levi JM, Myint AS, Vuong T in Gérard JP (2013). Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat Rev Clin Oncol* 10 (1): 52–60.
- The Royal College of Radiologists (2012). On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy. London: The Royal College of Radiologists, 10–15.
- Van Herk M (2004). Errors and Margins in Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 14 (1): 52–64.
- Van der Vight LP, Van Lin ENJT, Spitters-Post I, Visser AG, Louwe RWJ (2008). Off-line setup corrections only marginally reduce the number of on-line corrections for prostate radiotherapy using implanted gold markers. *Radiotherapy Oncol* 90 (3): 359–66.
- Zadnik V, Žakelj Primic M. SLORA: Slovenija in rak. Register raka Republike Slovenije. *Epidemiologija in register raka*. <http://www.slora.si/kaj-je-rak> <11. 11. 2014>.
- Xu L, Wang J, Bai S, Xu QF in Shen YL et al. (2008). Interfractional and intrafractional setup errors in radiotherapy for tumors analyzed by cone-beam computed tomography. *Chinese J Cancer* 27 (10): 372–76.