

# A betegfektetés hatása a védendő szervek és a céltérfogatok átfedésére nagy kockázatú prosztatatarákos betegek sugárkezelésekor\*

Czigner Krisztina, Ágoston Péter, Forgács Gyula, Kásler Miklós

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest

Munkánk célja a céltérfogatok és védendő szervek egymáshoz való viszonyának vizsgálata volt négy különböző sugárterápiás terv összehasonlításával nagy kockázatú prosztatatarákos betegek kezeléséhez. Négy CT-sorozatot készítettünk a betegekről hanyatt fekvő helyzetben térd-lábtartóval (TL), hason fekve belly-board (BB) rögzítővel, a húgyhólyag telt (TH), illetve üres állapotának (UH) kombinálásával. Vizsgáltuk a különböző CT-sorozatokon (TL-TH, TL-ÚH, BB-TH, BB-ÚH) berajzolt céltérfogatok (PTV) és védendő szervek (OAR) átfedésének nagyságát a rögzítés, a hólyagtelttség és a haskörfogot nagysága szerint. A telt húgyhólyag jelentősen csökkentette az átfedéseket ( $\cap$ ) a belek és a hólyag esetében (PTV $\cap$ hólyag:  $p=0,0069$ , PTV $\cap$ vs $\cap$ hólyag:  $p<0,001$ , PTV $\cap$ hólyag:  $p<0,001$ , PTV $\cap$ med $\cap$ belek:  $p=0,0055$ ). A haskörfogot nagysága szerint vizsgálva a céltérfogatok és a védendő szervek közötti átfedés a „nagy” haskörfogotú betegeknél szignifikánsan kisebb volt fektetésektől függetlenül. TL-TH: PTV $\cap$ vs $\cap$ rektum:  $p=0,0179$ , PTV $\cap$ rektum:  $p=0,0386$ , PTV $\cap$ med $\cap$ hólyag:  $p=0,0355$ . TL-ÚH: PTV $\cap$ vs $\cap$ hólyag:  $p=0,0184$ , PTV $\cap$ hólyag:  $p=0,0107$ . BB-ÚH: PTV $\cap$ vs $\cap$ hólyag:  $p=0,0464$ , PTV $\cap$ hólyag:  $p=0,0077$ . Kivétel PTV $\cap$ med $\cap$ rektum:  $p=0,0255$ , ahol TL-TH rögzítésnél a kis haskerületű betegeknél volt jelentősen kisebb az átfedés. Eredményeink alapján a nagy kockázatú prosztatatarákos betegek fektetését sugárterápiához telt húgyhólyaggal, hanyatt fekvő helyzetben és térd-lábtartóval javasoljuk. Nagyobb haskörfogotú betegeknél bármely betegfektetésnél szinte kivétel nélkül kisebb a céltérfogat és a védendő szervek közötti átfedés. Magyar Onkológia 55:281-285, 2011

**Kulcsszavak:** nagy kockázatú prosztatatarák, védendő szervek átfedése, ép szövetek védelme, betegrögzítés

The purpose of the study was to evaluate the relationship among planning target volumes (PTVs) and organs at risk (OARs) based on four different radiotherapy treatment plans for high-risk prostate cancer patients. CT scans were obtained in supine position with knee and ankle support (KAS) and in prone position with belly-board (BB) both with full bladder (FB) and empty bladder (EB). Overlapping volumes of the delineated PTVs and OARs on four different setup combinations (KAS-FB; BB-FB; KAS-EB; BB-EB) were analyzed according to the patient position, bladder filling and circumference of abdomen (CA). Overlapping ( $\cap$ ) was significantly smaller with FB than with EB at the bowels and bladder: PTV $\cap$ el $\cap$ bladder:  $p=0.0069$ , PTV $\cap$ vs $\cap$ bladder:  $p<0.001$ , PTV $\cap$ bladder:  $p<0.001$ , PTV $\cap$ el $\cap$ bowels:  $p=0.0055$ . Comparison according to small and large CA resulted in significantly smaller overlapping of PTVs and OARs for large CA patients at: KAS-FB: PTV $\cap$ el $\cap$ rectum:  $p=0.0255$ , PTV $\cap$ vs $\cap$ rectum:  $p=0.0179$ , PTV $\cap$ rectum:  $p=0.0386$ , PTV $\cap$ el $\cap$ bladder:  $p=0.0355$ . KAS-EB: PTV $\cap$ vs $\cap$ bladder:  $p=0.0184$ , PTV $\cap$ bladder:  $p=0.0107$ . BB-EB: PTV $\cap$ vs $\cap$ bladder:  $p=0.0464$ , PTV $\cap$ bladder:  $p=0.0077$ . The exception was PTV $\cap$ el $\cap$ rectum at KAS-FB where the overlapping were smaller for small CA ( $p=0.0255$ ). According to our results we recommend to deliver radiotherapy treatment for high-risk prostate cancer patients in supine position with KAS immobilization and full bladder. The overlapping volumes of PTVs and OARs were smaller practically at all patients with larger circumference of abdomen.

Czigner K, Ágoston P, Forgács G, Kásler M. The effect of different patient positions on overlapping volumes at the radiotherapy of high-risk prostate cancer patients. Hungarian Oncology 55:281-285, 2011

**Keywords:** high-risk prostate cancer, overlapping volumes, normal tissue sparing, patient positioning

Levelezési cím: Czigner Krisztina, E-mail: kczipner7@yahoo.com

\*A Magyar Sugárterápiás Társaság IX. kongresszusán (Pécs, 2009. május 21–23.) elhangzott előadás alapján

## BEVEZETÉS

A sugárterápia a szervre lokalizált vagy lokálisan kiterjedt prosztatatarák kuratív kezelési lehetősége (3, 7, 9, 15). A három dimenziós konformális sugárterápia (3DCRT) jelentősége, hogy lehetővé teszi az emelt dózisú besugárzás pontos elvégzését a környező ép szövetek lehetőség szerinti védelme mellett (3, 15). A besugárzásban részesülteknél jelentkező késői mellékhatásokat Michalsky és mtsai (9) retrospektív vizsgálatban értékelték hosszú követési idővel. Hangsúlyozzák, hogy a nagy dózisú 3DCRT jól tolerálható, eredményes sugárterápiás módszer a prosztatatarák kezelésében (9, 10). A rektum és a húgyhólyag a legfontosabb védendő szervek a prosztatatarák sugárkezelésekor. Alapvető fontosságú ezért a céltérfogatok pontos meghatározása a besugárzástervezéshez (7, 13). A késői, rektális  $\geq$  grade 2 mellékhatások összefüggésben állnak a besugarazott rektum, vagy a rektumfal felszínének hányadával (2, 5). Más adatok a dózis-térfogat arányának hatását mutatják a késői mellékhatások kialakulására. Azoknál a betegeknél, akiknél a rektum térfogatának több mint 25%-a kap 70 Gy vagy afeletti dózist, az öt éven belüli  $\geq$  grade 2 rektális szövődmény valószínűsége 37%. Ugyanakkor, ha a rektum térfogatának kisebb, mint 25%-a kap 70 Gy feletti dózist, akkor ez az arány 13% ( $p=0,05$ ). A rektumtérfogat több mint 30%-ának 70 Gy-nél nagyobb dózissal történő besugarazása minden esetben grade 3 komplikációt okoz (6, 12). A vékonybél is igen sugárérzékeny szerv, ami szintén hozzájárulhat az akut és késői gastrointestinalis mellékhatások kialakulásához (2).

A reprodukálható, pontos betegfektetés és -rögzítés fontos része a konformális besugárzásnak. A hason, vagy háton fektetés befolyásolja a kezelendő rész külső testkontúrját, a céltérfogatok és a védendő szervek alakját, egymáshoz viszonyított elhelyezkedését, átfedését. Különböző szerzők eltérő protokollokat használnak a betegek előkészítésére, a képalkotásra és a céltérfogat meghatározására, ami magyarázhatja a kezeléseket különböző eredményességét a két-féle betegfektetés összehasonlításakor (1, 11, 14).

A prosztatát és vesicula seminalisokat is kezelő Zelefsky és mtsai (13) a tervezés előtt előkészített (beöntés, rektumkatéter) és rögzített (Aquaplast) betegeiken kimutatták, hogy a rektumra eső átlagdózis és az előírt dózissal besugarazott térfogat, valamint a vékonybél dózisa hason fekvő pozícióban csökkenthető. A húgyhólyag (továbbiakban: hólyag) dózisterhelését nem elemezték; betegeiket üres hólyaggal kezelték (14).

A hanyatt- és hason fekvő helyzetben történő kezelést összehasonlító randomizált vizsgálatot végeztek 28 betegen Bayley és mtsai (1). A betegek kezelését az egyik pozícióban kezdték, majd a kezelés felénél megfordították a másik helyzetbe. Statisztikailag szignifikánsan előnyösebbnek találták a hanyattfekvő helyzet alkalmazását.

Közleményünk célja bemutatni az Intézetünkben kezelt prosztatatarákos betegek kezeléséhez készített négyféle besugárzási terv adatainak értékelését, hogy különböző betegrögzítő eszközök és a húgyhólyag teltségének módosítai alapján milyen változtatások teszik lehetővé a céltérfogatok és a védendő szervek átfedésének csökkentését.

## BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

Prospektív vizsgálatot végeztünk 25 egymást követő, nagy kockázatú prosztatatarákos betegen (T3–4 vagy PSA  $>20$ –60 ng/ml vagy Gleason score  $\geq 8$ ). A betegekről kellő felvilágosítás és írásos beleegyezés után négy különböző CT-sorozatot készítettünk.

A betegek a tervezési CT elkészítése előtt fél liter folyadékot fogyasztottak, hogy a hólyagjuk telt állapotba kerüljön, valamint megmértük a haskörfogatukat (HK). A CT-felvételek 5 mm-es rétegvastagsággal készültek 4 különböző módon. Két sorozat készült telt húgyhólyaggal (TH), először hanyatt fekvő térd-lábtartóval (TL) (1. ábra), majd hason fekvő helyzetben „belly-board”-on (BB; speciális sugárterápiás betegrögzítő) (2. ábra). Ezeket a felvételeket megisméltük a hólyag kiürítése (ÜH) után.

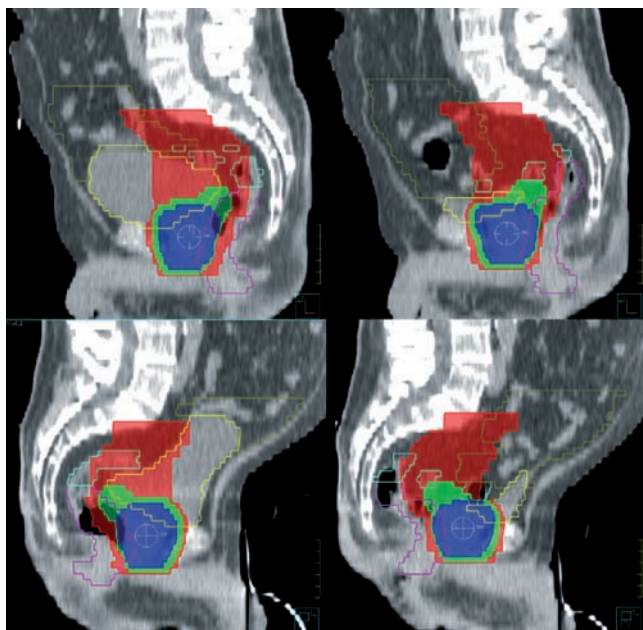
1. ábra. Térd-lábtartó (TL), speciális sugárterápiás rögzítő



2. ábra. Belly-board (BB), speciális sugárterápiás rögzítő



**3. ábra.** Négy besugárzástervezési CT a kismedencei régióról szagittális síkban ugyanazon betegnél. A céltérfogatok (PTV) átfedése a védendő szervekkel: bal oldalon telt hólyaggal, jobb oldalon üres hólyaggal, fent térd-lábrögzítővel, lent belly-board rögzítővel, különböző fektetéseknél. PTV kismedence: piros, PTV prosztata+vesicula seminalisok: zöld, PTV prosztata: kék színnel meghatározva, belek: halványzöld, húgyhólyag: sárga, rektum: lila, sigmoid: világoskék kontúrral mutatják az átfedéseket.



A kapott négy CT-sorozatot (TL-TH, BB-TH, TL-ÜH és BB-ÜH) átküldtük a tervezőrendszerre (Pinnacle, Philips), ahol szeletenként berajzoltuk a GTV-eket (gross target volume). GTV1: kismedencei nyirokcsomólánc (km) + prosztata (p) + vesicula seminalisok (vs), GTV2: p + vs-ok caudalis 2 cm-re (ha infiltrált a vs, akkor a teljes vs-okat bevettük), GTV3: p + tumoros infiltráció. Ezekből származtattuk a CTV-eket (clinical target volume), CTV1 és CTV2: GTV1 és GTV2 + 5 mm minden irányban, kivéve posterior, ahol 0 mm, CTV3: GTV3. Majd ezekből a PTV-eket (planning target volume), PTVkm = PTV1: CTV1 + 10 mm minden irányban, PTVpvs = PTV2: CTV2 + 10 mm, kivéve posterior irányban, ahol 7,5 mm, PTVp = PTV3: CTV3 + 10 mm minden irányban, kivéve posteriort, ahol 5 mm. Tervezéskor a PTVkm 44 Gy, a PTVpvs 60 Gy, és a PTVp 78 Gy dózist kap előírás szerint.

Meghatároztuk a védendő szerveket (organs at risk = OARs) (rektum, hólyag, csípőízületek, vékonybél és szigmabél). A rektumot az anus felső részétől a szigmabélig rajzoltuk be. A szigmabelet a rekto-sigmoidális határtól 10 szeptemben (5 cm) rajzoltuk. A beleket a hasfal mögötti és

a retroperitonealis régió előtti térként határoztuk meg és 2 cm-rel a kismedencei céltérfogat feletti síkig rajzoltuk be. A teljes hólyagot kontúroztuk. Következésképpen a 3D-s anizotropikus margóval automatikusan képzett PTV-k és a védendő szervek között átfedés alakult ki (3. ábra).

A térfogati átfedéseket ( $\cap$ ) a védendő szerv térfogatának százalékos arányában adtuk meg. A PTVkm $\cap$ rektum, PTVpvs $\cap$ rektum, PTVp $\cap$ rektum, PTVkm $\cap$ hólyag, PTVpvs $\cap$ hólyag, PTVp $\cap$ hólyag, PTVkm $\cap$ belek, PTVkm $\cap$ szigma átfedéseket értékeltük a hólyagteltség és a betegrögzés függvényében. A fenti térfogatok átfedéseit a HK függvényében t-próbával is vizsgáltuk. A betegeket HK szerint két csoportba soroltuk: HK  $\leq$ 103 cm (kis HK, n=13) és HK >103 cm (nagy HK, n=12).

## EREDMÉNYEK

A hólyag teltsége szerint (TH vs. ÜH) vizsgált térfogati átfedések értékei TH-nál szignifikánsan kisebbek voltak a hólyag és a belek esetében (1. táblázat).

**1. táblázat.** Átfedési térfogatok összehasonlításából származó szignifikáns értékek különböző húgyhólyagteltség szerint a védendő szervek térfogatához viszonyítva

	TH (%)	ÜH (%)	p
PTVkm $\cap$ hólyag	48,6	57,1	0,0069
PTVpvs $\cap$ hólyag	13,1	24,5	<0,001
PTVp $\cap$ hólyag	5,9	12	<0,001
PTVkm $\cap$ belek	9	14,9	0,0055

PTV: céltérfogat, km: kismedence, pvs: prosztata+vesicula seminalisok, p: prosztata,  $\cap$ : átfedés, TH: telt hólyag, ÜH: üres hólyag, p: p-érték

A TL és BB rögzítők alapján végzett összehasonlítás nem mutatott szignifikáns különbséget a térfogatok átfedésénél.

A négy különböző CT-sorozatban a HK alapján (kis HK vs. nagy HK) a PTV-k és az OAR-ok átfedésének vizsgálata szignifikánsan jobb eredményeket mutatott a nagyobb haskörfogatú betegeknél. Az eredmények többségénél ez következetesen így volt, kivéve a PTVkm $\cap$ rektum a TL-TH rögzítésnél, ahol a kis HK-ú betegeknél volt kisebb az átfedés (2. táblázat). BB-TH rögzítésnél nem volt szignifikáns különbség.

## MEGBESZÉLÉS

A 3DCRT-vel történő dóziseszkaláció – ami hosszabb tünetmentességet biztosít (15) – egyik következménye lehet a késői rektális mellékhatás. A dózis-térfogat hisztogram

**2. táblázat.** A PTV-k és az OAR-ok átfedésének szignifikáns értékei kis és nagy HK szerinti összehasonlítás esetén különböző fektetéseknél

		Kis HK (%)	Nagy HK (%)	p
TL-TH	PTVkm∩rektum	48,3	56,1	0,0255
	PTVpvs∩rektum	22,6	16	0,0179
	PTVp∩rektum	11,3	8	0,0386
	PTVkm∩hólyag	56,4	42,5	0,0355
TL-ÜH	PTVpvs∩hólyag	29,7	18,1	0,0184
	PTVp∩hólyag	15	8,7	0,0107
BB-ÜH	PTVpvs∩hólyag	29,1	20,4	0,0464
	PTVp∩hólyag	15,1	8,8	0,0077

PTV: céltérfogat, km: kismedence, pvs: prosztata+vesicula seminalisok, p: prosztata, OAR: védendő szerv, HK: haskőrfogat, ∩: átfedés, TL: térd-lábtartó rögzítő, BB: belly-board rögzítő, TH: telt hólyag, ÜH: üres hólyag, p: p-érték

(DVH – dose-volume histogram) elemzése megmutatja a térfogathatás jelenlétét a grade 2 vagy nagyobb komplikációkat okozó 60–78 Gy-es kezelési dózisoknál (5, 6). A vizsgált grade 2 toxicitási értékek nem tekinthetők súlyosnak, mégis hatásuk van a betegek életminőségére (5, 9). Huang és mtsai (6) adatai azt mutatják, hogy a rektumot érintő késői mellékhatások kialakulásának valószínűsége exponenciálisan nő a besugarazott térfogat nagyságával. Ezek alapján ajánlott korlátozni a besugarazott rektum térfogatának nagyságát, ami különösen fontos a nagy kockázatú betegek csoportjában (6).

De Meerleer és mtsai (2) tanulmánya felhívja a figyelmet a PTV közelében lévő szigmabél lehetséges besugarazási veszélyére. Mind a szigma-, mind a vékonybél igen sugárérzékeny, így fontos védendő szervek a prosztatarák sugárkezelése során, különösen, ha a kismedencei nyirokrégiót is kezeljük. A kockázatot túlnyomórészt a „kis térfogat – nagy dózis” hatás okozza (2, 15). A vékonybél sugárérzékenysége a besugarazott térfogat nagyságától függ (4).

A szakirodalomban különböző fektetéseket javasolnak a prosztatarák konformális besugárzásához. A hason fekvő helyzet alkalmazása csökkenti a dózist előkészítetlen rektumnál és telt hólyagnál (11). Ez megfontolandó különösen a hátranyúló vesicula seminalisoknál, ami jelentős átfedést okoz a PTV és a rektum között. Bayley és mtsai (1) – eltérően másoktól – a hanyatt fekvő helyzetet találták előnyösebbnek az ép szövetek megóvása szempontjából. Zelefsky és mtsai (14) a hason fekvő helyzet előnyét mutatták ki a prosztata + vesicula seminalisok és a rektum közötti átfedések csökkentésében. O’Neil és mtsai (11) feltételezése szerint hason fekvő helyzetben a gravitáció a prosztata és a vesicula seminalisok előreesését okozza, csökkentve ezáltal

tal a PTV és a rektum átfedését. A kétféle fektetést összehasonlító vizsgálatukban megállapították, hogy hason fekvő kisebb dózis jut a rektumra és a hólyagra. Az üres hólyag feltételezésük szerint előnyös lenne, azonban nyomatékossítja a telt hólyag alkalmazását hason fekvő helyzetben. A telt hólyaggal történő rögzítés előnyét a mi vizsgálatunk is megerősíti, bár a különböző fektetések nem okoztak jelentős eltérést az átfedő térfogatok nagyságában.

A szakirodalom itteni áttekintéséből is láthatjuk, hogy a vélemények megoszlanak a beteg fektetését, rögzítését tekintve. Vizsgálatunk megtervezésekor abból indultunk ki, hogy az Intézetünkben alkalmazott betegrögzítők és a húgyhólyag eltérő teltségének együtthatásából származhat olyan előny, ami csökkenti a céltérfogatok és a védendő szervek átfedését, így a mellékhatásokat mérsékli. Elsőként állapítottuk meg, hogy a tervezett céltérfogatok és egyes védendő szervek közötti átfedések nagysága szignifikánsan kisebb a nagyobb haskőrfogatú betegeknél.

## KÖVETKEZTETÉS

A betegfektetési variációkkal végzett vizsgálatunk alapján kimutattuk, hogy rögzítő rendszertől függetlenül telt hólyaggal végzett kezeléskor a céltérfogatok és a védendő szervek átfedésének, azaz utóbbiak kezelési mezőbe kerülésének csökkentése az ép szövetek jobb sugárvédelmét teszi lehetővé. Az itt leírt megfigyeléseink és eddigi tapasztalataink alapján a nagy kockázatú prosztatarákos betegek fektetését a sugárterápiához telt húgyhólyaggal, hanyatt fekvő helyzetben, térd-lábtartóval javasoljuk, ami reprodukálható feltételeket is biztosít, és amit a nagyobb haskőrfogatú betegeknél még előnyösebbnek találtunk.

## IRODALOM

1. Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, et al. A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiation Oncol* 70:37–44, 2004
2. De Meerleer GO, Villeirs GM, Vakaet L, et al. The incidence of inclusion of the sigmoid colon and small bowel in the planning target volume in radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 180:573–581, 2004
3. Emami B, Graham MV, Michalski JM, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy: Clinical aspects. In: *Principles & Practice of Radiation Oncology*. Eds. Perez CA, Brady LW. 3rd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997, pp. 371–386
4. Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, et al. A prospective study of treatment techniques to minimise the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:1565–1573, 1986
5. Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, et al. Dose response in prostate cancer with 8–12 years follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:427–435, 2002
6. Huang EH, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity: Dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:1314–1321, 2002

7. Kovács Gy, Ágoston P. A prosztatata. In: Sugárterápia. Szerk. Németh Gy. Springer, Budapest 2001, pp. 395–414
8. McLaughlin PW, Evans C, Feng M, et al. Radiographic and anatomic basis for prostate contouring errors and methods to improve prostate contouring accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:369–378, 2010
9. Michalski JM, Bae K, Roach M, et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:14–22, 2010
10. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:391–402, 2000
11. O'Neill L, Armstrong J, Buckney S, et al. A phase II trial for the optimisation of treatment position in the radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 88:61–66, 2008
12. Storey MR, Pollack A, Zagars G. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:635–642, 2000
13. Szumacher E, Harnett N, Warner S, et al. Effectiveness of educational intervention on the congruence of prostate and rectal contouring as compared with a gold standard in three-dimensional radiotherapy for prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:379–385, 2010
14. Zelefsky MJ, Happersett L, Leibel SA, et al. The effect of treatment positioning on normal tissue dose in patients with prostate cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:13–19, 1997
15. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:491–500, 1998