

**Cel pracy:** Celem pracy było porównanie dwóch technik napromieniania raka gruczołu krokowego – IMRT vs 3D-CRT – pod względem dawek zdeponowanych w odbytnicy.

**Materiał i metody:** W badaniu wykorzystano dane (przekroje tomografii komputerowej) 30 pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego, napromienianych techniką IMRT od października 2002 r. do grudnia 2003 r. w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. W systemie planowania leczenia Eclipse 7.1.67 okonturowano obszary tarczowe oraz narządy krytyczne. W Zakładzie Fizyki Medycznej opracowano plany leczenia wiązkami fotonów 15 MV. Dla każdego pacjenta wykonano plany w dwóch technikach: 3D-CRT oraz IMRT. Dla techniki 3D-CRT planowana dawka całkowita w punkcie referencyjnym wynosiła 78 Gy, dawka frakcyjna 2 Gy. Specyfikacja dawki była zgodna z wymogami raportu ICRU nr 50. Dla techniki IMRT planowana dawka całkowita wynosiła 78 Gy, wprowadzono specyfikację dawki w PTV oraz ograniczenia histogramu dawka – objętość dla organów ryzyka, przypisując im odpowiednie współczynniki ważności.

**Wyniki:** Dla techniki IMRT stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie dawki średniej, modalnej, maksymalnej i mediany dawki w odbytnicy ( $p < 0,001$ ). Względne objętości odbytnicy otrzymujące dawki promieniowania większe niż 40, 50, 60, 65, 70, 75 Gy są mniejsze dla planów IMRT ( $p < 0,001$ ). Dla objętości odbytnicy otrzymującej dawkę powyżej 30 Gy, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma technikami.

**Wnioski:** W radioterapii raka gruczołu krokowego przy eskalacji dawki do 78 Gy, w planowaniu 3D-CRT dawki zdeponowane w poszczególnych objętościach odbytnicy znacznie przekroczyły dopuszczalne w literaturze ograniczenia. Zastosowanie planowania techniką IMRT doprowadziło do redukcji dawek promieniowania w odbytnicy do wartości uznanych za bezpieczne.

**Słowa kluczowe:** IMRT, 3D-CRT, rak gruczołu krokowego, odbytnica.

## Rola IMRT w redukcji dawki promieniowania w odbytnicy w trakcie radykalnej radioterapii raka gruczołu krokowego

*The role of IMRT in reduction of the rectal dose during radiotherapy of prostate cancer*

Ewa Ziółkowska<sup>1</sup>, Joanna Reszke<sup>1</sup>, Tomasz Morgaś<sup>2</sup>, Barbara Drzewiecka<sup>2</sup>, Roman Makarewicz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddział Radioterapii, Centrum Onkologii, Bydgoszcz

<sup>2</sup>Zakład Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii, Bydgoszcz

<sup>3</sup>Katedra Onkologii, Collegium Medicum, UMK, Toruń; Klinika Brachyterapii, Centrum Onkologii, Bydgoszcz

### Wstęp

Rak gruczołu krokowego należy do tej grupy nowotworów, w których wykazano zależność efektu leczenia od wysokości zaaplikowanej dawki. Uważa się, że główną przyczyną niepowodzenia w leczeniu napromienianiem jest mikrorozśiew komórek nowotworowych, mający miejsce przed rozpoczęciem leczenia lub odrost radioopornych klonów komórkowych raka. Ten ostatni czynnik można w znaczący sposób ograniczyć właśnie poprzez eskalację dawki w guzie nowotworowym [1, 2].

Ze względu na anatomiczne sąsiedztwo gruczołu krokowego, odbytnicy oraz pęcherza moczowego, eskalacja dawki w obrębie stercza prowadzi do wzrostu ryzyka rozwoju uszkodzeń popromiennych w narządach krytycznych. Najważniejszym narządem krytycznym z punktu widzenia radioterapii raka gruczołu krokowego jest odbytnica. W związku z tym, każdy plan leczenia napromienianiem w pierwszej kolejności winien być oceniany właśnie w tym aspekcie [3, 4].

### Cel pracy

W badaniu podjęto próbę porównania i oceny dawek fizycznych zdeponowanych w odbytnicy dla dwóch technik teleradioterapii: 3D-CRT oraz IMRT.

### Materiał i metody

Dokonano analizy planów leczenia promieniowaniem jonizującym 30 pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego, które opracowano w Zakładzie Radioterapii i Fizyki Medycznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Wszystkim pacjentom wykonano tomografię komputerową w pozycji terapeutycznej. Tomograficzne przekroje poprzeczne wykonywane są w odstępach 5 mm od poziomu S2 do guzów kulszowych. Dane przesłano do systemu planowania leczenia Eclipse 7.1.67, w którym okonturowano obszary tarczowe i narządy krytyczne. Obrysowana została zewnętrzna ściana odbytnicy od pierwszego skanu powyżej odbytu do skanu poniżej zgięcia odbytniczego, tak więc poddana analizie objętość obejmuje ścianę odbytnicy i jej światło [5–7]. Obszar CTV (*Clinical Target Volume*) zawiera prostatę z proksymalnym 1-cm odcinkiem pęcherzyków nasiennych. PTV (*Planning Target Volume*) utworzono poprzez dodanie 1 cm marginesu do CTV, za wyjątkiem marginesu od strony odbytnicy, który wynosi 6 mm [8, 9]. Dla każdego pacjenta zaplanowano terapię fotonami 15 MV:

**Introduction:** Several clinical studies revealed that doses higher than 70 Gy may be desirable to improve local control in prostate cancer. Rectal toxicity appears to be most clinically relevant and dose-limiting organ for prostate radiotherapy. The probability of late rectal complications has been reported to increase with larger volumes irradiated to target dose levels – dose-volume effect.

**Purpose:** Treatment plans – 3D-CRT and IMRT – were compared using dose statistics and rectum dose-volume histograms (DVH).

**Materials and methods:** We performed a planning study on the CT data of 30 consecutive patients with localised prostate cancer treated at The Oncology Centre in Bydgoszcz between 2002 and 2003. The target volume and relevant organ at risk were outlined on Eclipse 7.1.67 planning workstation. For each of the patients both 3D-CRT and IMRT plan were created. Treatment plans were created with 15-MV photons, with uniform prescription 78 Gy in 39 fractions to the prostate.

**Results:** Compared with 3D-CRT plans, the mean, modal, maximal, median rectum doses were reduced in IMRT plans ( $p < 0.001$ ). Relative rectal volumes irradiated to greater than 40, 50, 60, 65, 70, 75 Gy were significantly decreased with IMRT ( $p < 0.001$ ). For the rectal volume carried to 30 Gy the difference between both techniques was not statistically significant.

**Conclusion:** These results indicate that 3D-CRT with prescription dose 78 Gy to the prostate, carry rectal volume to high dose levels. IMRT reduced the volumes of rectal volume carried to high dose levels to the safe levels. The PTV homogeneity was significantly higher in the 3D-CRT plans.

**Key words:** IMRT, 3D-CRT, prostate cancer, rectum.

- techniką 3D-CRT 4 pola o orientacji wiązek 0°, 90°, 180°, 270° z zastosowaniem MLC,
- techniką IMRT 5 pól o orientacji wiązek 36°, 100°, 180°, 260°, 324°.

Dla techniki 3D-CRT planowana dawka całkowita w punkcie referencyjnym wynosiła 78 Gy, dawka frakcyjna 2 Gy. Specyfikacja dawki była zgodna z wymogami raportu ICRU nr 50 [10]. Dla techniki IMRT planowana dawka całkowita wynosiła 78 Gy, wprowadzono specyfikację dawki w PTV oraz ograniczenia histogramu dawka – objętość dla organów ryzyka, przypisując im odpowiednie współczynniki ważności. Dla odbytnicy wybrano następujące parametry oceny planów leczenia:

- całkowita dawka minimalna, maksymalna, średnia, modalna i mediana dawki,
- objętość, która otrzymuje dawkę większą niż 30, 40, 50, 60, 65, 70, 75 Gy, odpowiednio: V30, V40, V50, V60, V65, V70, V75.

Uzyskane dane poddano analizie statystycznej. Do oceny symetryczności rozkładów postużono się testem Shapiro-Wilka. Do porównania technik 3D-CRT oraz IMRT w przypadku rozkładów symetrycznych użyto testu t-Studenta dla zmiennych zależnych, natomiast dla rozkładów skośnych postużono się jego nieparametrycznym odpowiednikiem – testem kolejności rang Wilcoxon. Przyjęto 5-proc. błąd wnioskowania i związany z nim poziom istotności  $p < 0,05$  wskazujący na istnienie istotnych statystycznie różnic [11].

## Wyniki

Aby umożliwić odniesienie wartości względnych (proc.) do wartości bezwzględnych ( $\text{cm}^3$ ), oceniono średnią bezwzględną objętość odbytnicy. Z systemu planowania leczenia dla każdego z 30 pacjentów, których dane anatomiczne wykorzystano w badaniu, wygenerowano objętość odbytnicy (ściana razem z zawartością). Średnia objętość odbytnicy wynosi  $95,5 \text{ cm}^3$ .

**Tabela 1.** Średnie wartości dawek w odbytnicy wraz z odchyleniem standardowym w planach 3D-CRT oraz IMRT

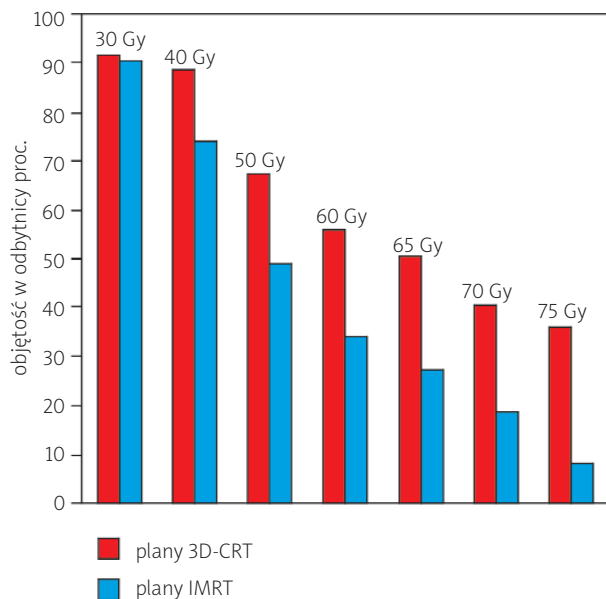
**Table 1.** Summary of the mean rectum dose statistics ( $\pm 1SD$ ) for 3D-CRT and IMRT

	3D-CRT	IMRT	Istotność statystyczna p
$D_{r \min}$	15,93 ( $\pm 14,83$ )	14,09 ( $\pm 11,24$ )	$p = 0,754$
$D_{r \max}$	80,49 ( $\pm 1,32$ )	78,75 ( $\pm 1,15$ )	$p < 0,001$
$D_{r \text{mean}}$	59,41 ( $\pm 8,15$ )	51,01 ( $\pm 4,65$ )	$p < 0,001$
$D_{r \text{modal}}$	65,58 ( $\pm 20,56$ )	55,27 ( $\pm 20,19$ )	$p < 0,001$
$D_{r \text{median}}$	62,68 ( $\pm 13,32$ )	50,1 ( $\pm 5,05$ )	$p < 0,001$

**Tabela 1.** Średnie wartości dawek w odbytnicy wraz z odchyleniem standardowym w planach 3D-CRT oraz IMRT

**Table 1.** Summary of the mean rectum dose statistics ( $\pm 1SD$ ) for 3D-CRT and IMRT

	3D-CRT	IMRT	Poziom istotności p
V <sub>30</sub> (proc.)	91,39 ( $\pm 11,78$ )	90,16 ( $\pm 10,70$ )	$p = 0,085$
V <sub>40</sub> (proc.)	88,52 ( $\pm 12,59$ )	74,01 ( $\pm 9,65$ )	$p < 0,001$
V <sub>50</sub> (proc.)	66,99 ( $\pm 15,18$ )	49,07 ( $\pm 4,64$ )	$p < 0,001$
V <sub>60</sub> (proc.)	56,10 ( $\pm 15,20$ )	34,28 ( $\pm 4,92$ )	$p < 0,001$
V <sub>65</sub> (proc.)	50,66 ( $\pm 14,66$ )	27,11 ( $\pm 5,04$ )	$p < 0,001$
V <sub>70</sub> (proc.)	44,47 ( $\pm 14,13$ )	18,63 ( $\pm 4,42$ )	$p < 0,001$
V <sub>75</sub> (proc.)	36,03 ( $\pm 13,22$ )	7,78 ( $\pm 3,78$ )	$p < 0,001$



**Ryc. 1.** Porównanie względnej objętości odbytnicy napromienianej dawką większą niż 30, 40, 50, 60, 65, 70, 75 Gy przy planowaniu 3D-CRT i IMRT

**Fig. 1.** Comparison of relative rectum volume that received more than 30, 40, 50, 60, 65, 70, 75 Gy for 3D-CRT and IMRT

Dla wartości dawki minimalnej nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy dwoma technikami ( $p=0,754$ ). Dla techniki IMRT stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie dawki średniej, modalnej, maksymalnej i mediany dawki w odbytnicy ( $p<0,001$ ) (tab. 1). Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy objętością odbytnicy napromienianą dawką większą niż 30 Gy ( $V_{r,30}$ ) w technice 3D-CRT oraz IMRT ( $p=0,085$ ). Analizowane objętości odbytnicy, które wg planów leczenia otrzymują dawkę większą niż 40, 50, 60, 65, 70, 75 Gy są mniejsze przy zastosowaniu techniki IMRT (różnica jest istotna statystycznie). Odchylenia standardowe dla  $V_{r,30}$ ,  $V_{r,40}$ ,  $V_{r,50}$ ,  $V_{r,60}$ ,  $V_{r,65}$ ,  $V_{r,70}$ ,  $V_{r,75}$  są niższe w planach IMRT (tab. 2.). Na ryc. 1. porównano względną objętość odbytnicy (proc.) otrzymującą dawkę większą niż 30, 40, 50, 60, 65, 70, 75 Gy przy planowaniu 3D-CRT oraz IMRT. Wykres obrazuje zwiększenie różnicy pomiędzy techniką 3D-CRT a IMRT w zakresie objętości względnych odbytnicy wraz ze wzrostem dawki promieniowania, na jaką narażona jest odbytnica. Różnica między względnymi średnimi objętościami odbytnicy dla obu technik wynosi: dla  $V_{r,40}$  – 14,51 proc., odpowiednio dla  $V_{r,50}$  – 17,92 proc.,  $V_{r,60}$  – 21,82 proc.,  $V_{r,65}$  – 23,55 proc.,  $V_{r,70}$  – 25,84 proc.,  $V_{r,75}$  – 28,65 proc.

## Dyskusja

Badania kliniczne dotyczące późnych odczynów popromiennych w odbytnicy po radykalnej radioterapii raka gruczołu krokowego jednoznacznie wskazują na istnienie korelacji pomiędzy występowaniem późnych krwawień z odbytnicy a objętością odbytnicy narażoną na wysokie dawki promieniowania (*dose-volume effect*) [7, 12–16].

Badacze z *M.D. Anderson Cancer Center* w Houston retrospektywnie analizowali histogramy DVH oraz dane kliniczne 163 pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu kroko-

wego, leczonych promieniami jonizującymi dawką 74–78 Gy. Zaobserwowali znaczący wzrost liczby późnych krwawień z odbytnicy przy narażeniu na napromienianie wysokimi dawkami określonych objętości odbytnicy co potwierdza istnienie zależności dawka–objętość w odniesieniu do odczynów popromiennych odbytnicy. Aby ograniczyć ryzyko późnej toksyczności, autorzy zalecają ograniczenie dawki 60 Gy do <40 proc. objętości odbytnicy; dawki 70 Gy do <25 proc.; 75,6 Gy do <15 proc. oraz 78 Gy do <5 proc. W odniesieniu do bezwzględnych objętości odbytnicy zalecają ograniczenie dawki 75,6 Gy do <4 cm<sup>3</sup> odbytnicy oraz 78 Gy do <2 cm<sup>3</sup> [12].

Storey i Pollack, analizując histogramy DVH 189 pacjentów po radioterapii raka gruczołu krokowego, wykazali istnienie korelacji pomiędzy objętością odbytnicy napromienianą dawkami  $\geq 70$  Gy a rozwinieniem późnych powikłań. Występowanie późnych powikłań w odbytnicy  $\geq 2$ . stopnia w skali RTOG/EORTC odnotowano u 37 proc. pacjentów, których histogramy DVH wykazały objęcie >25 proc. objętości odbytnicy dawką  $\geq 70$  Gy, w grupie pacjentów, u których powyższa dawka obejmowała  $\leq 25$  proc. objętości odbytnicy późne krwawienia odnotowano u 13 proc. chorych. Wszystkie 3 stopnie powikłania dotyczyły chorych, u których >30 proc. objętości odbytnicy napromieniono dawką  $\geq 70$  Gy [13].

Badacze ze szpitala uniwersyteckiego w Wiedniu, na podstawie badań przeprowadzonych na grupie 109 pacjentów, zidentyfikowali wartości dawek w poszczególnych objętościach odbytnicy, predysponujące do rozwoju późnych odczynów popromiennych. Autorzy podają, że w grupie chorych, u których dawka 60 Gy obejmowała powyżej 57 proc. objętości odbytnicy, u 31 proc. pacjentów odnotowano krwawienia z odbytnicy ( $\geq 2$ . stopnia w skali RTOG/EORTC). W grupie chorych, u których mniej niż 57 proc. objętości odbytnicy było objęte dawką 60 Gy, 11 proc. chorych zgłaszało późne krwawienia [14].

Z porównania własnej analizy histogramów objętościowych odbytnicy z przytoczonymi powyżej badaniami wynika, że dawki zdeponowane w odbytnicy przy planowaniu 3D-CRT znacznie przekraczają dopuszczalne w literaturze tzw. bezpieczne ograniczenia. Zgodnie z wykonanymi w badaniu planami, izodoza 30 Gy obejmuje średnio 91 proc. objętości odbytnicy, odpowiednio 40 Gy – 88 proc., 50 Gy – 66 proc., 60 Gy – 56 proc., 65 Gy – 50 proc., 70 Gy – 44 proc., 75 Gy – 36 proc. Odnosząc wymienione wartości do danych literaturowych, dotyczących późnych odczynów popromiennych w odbytnicy, należy wnioskować, że napromienianie pacjentów zgodnie z opracowanymi planami 3D-CRT, jest związane z bardzo dużym ryzykiem wystąpienia  $\geq 2$ . stopnia późnych krwawień z odbytnicy. W planach IMRT uzyskano istotną redukcję objętości odbytnicy narażonej na wysokie dawki promieniowania, dawka 30 Gy obejmuje średnio 90 proc. objętości odbytnicy, odpowiednio dawka 40 Gy – 74 proc., 50 Gy – 49 proc., 60 Gy – 34 proc., 65 Gy – 27 proc., 70 Gy – 18 proc., 75 Gy – 7 proc. Powyższe wartości dawek w objętościach odbytnicy wygenerowane z planów IMRT spełniają tzw. bezpieczne kryteria opisywanych powyżej badań. Tak więc opierając się na przedstawionych powyżej danych pozyskanych z histogramów dawka–objętość

DVH można przypuszczać, że kliniczne zastosowanie opracowanych w badaniu planów IMRT wiązałyby się z tzw. bezpiecznym profilem późnych powikłań popromiennych ze strony odbytnicy.

## Wnioski

W radioterapii raka gruczołu krokowego przy eskalacji dawki do 78 Gy w planowaniu 3D-CRT dawki zdeponowane w poszczególnych objętościach odbytnicy znacznie przekroczyły dopuszczalne w literaturze ograniczenia. Zastosowanie planowania techniką IMRT doprowadziło do redukcji dawek promieniowania w odbytnicy do wartości uznanych za bezpieczne.

## Piśmiennictwo

- Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS, Reddy CA, Klein EA. Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1-T3 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2000; 55: 85-90.
- Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, Grignon D. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2740-6.
- Carroll PR, Lee KL, Fuks Z, et al. Cancers of the genitourinary system. In: *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. De Vita, Hellman, Rosenberg (eds). 6<sup>th</sup> edition on CD-ROM, Lippincott Williams & Wilkins, New York 2001.
- Zelevsky MJ, Valicenti RK, Goodman K, et al. Prostate Cancer. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Perez CA, Brady LW, Halperin EC (eds). 4<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, New York 2004.
- Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, Cattaneo GM, Calandrino R. Intra- and inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles: Implications for conformal treatment planning. *Radiother Oncol* 1998; 47: 285-92.
- Fiorino C, Vavassori V, Sanguineti G, et al. Rectum contouring variability in patients treated for prostate cancer: impact on rectum dose-volume histograms and normal tissue complication probability. *Radiother Oncol* 2002; 63: 249-55.
- Greco C, Mazzetta C, Cattani F, et al. Finding dose-volume constraints to reduce late rectal toxicity following 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003; 69: 215-22.
- Zelevsky MJ, Fuks Z, Leibel SA. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 229-37.
- Burman C, Chui CS, Kutcher G, et al. Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 863-73.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Washington DC 1993.
- Statistica for Windows – podręcznik elektroniczny. StatSoft 1997.
- Huang E, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1314-21.
- Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 635-42.
- Wachter S, Gerstner N, Goldner G, Potzi R, Wambersie A, Potter R. Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: dose-volume histograms as predictive factors. *Radiother Oncol* 2001; 59: 65-70.
- Skwarchuk MW, Jackson A, Zelevsky MJ, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 103-13.
- Jackson A, Skwarchuk MW, Zelevsky MJ, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 685-98.

## Adres do korespondencji

dr n. med. **Ewa Ziółkowska**  
 Oddział Radioterapii  
 Centrum Onkologii  
 ul. Romanowskiej 2  
 85-796 Bydgoszcz  
 tel. +48 52 374 33 74  
 faks +48 52 374 38 38  
 e-mail: ziolkowskae@co.bydgoszcz.pl