



Badanie wpływu rozmiaru napromienianej zmiany na parametry dozymetryczne stereotaktycznych planów leczenia

Does target volume influences the dosimetric parameters of stereotactic treatment plans?

Michał Janik¹, Aleksandra Klimas¹, Grzegorz Żygliński¹, Ewelina Płoskoń¹, Marcin Hutnik²

¹ Zakład Fizyki Medycznej, Zagłębiowskie Centrum Onkologii, Szpital Specjalistyczny im. Sz. Starkiewicza, ul. Szpitalna 13, 41-300 Dąbrowa Górnicza, e-mail: janik.michal.us@gmail.com

² Zakład Radioterapii, Zagłębiowskie Centrum Onkologii, Szpital Specjalistyczny im. Sz. Starkiewicza, ul. Szpitalna 13, 41-300 Dąbrowa Górnicza

Wprowadzenie

Obecnie radiochirurgia jest jedną z najprężniej rozwijających się dziedzin radioterapii. Polega ona na podaniu wysokiej dawki promieniowania w jednej lub kilku frakcjach na obszar guza nowotworowego. Jeżeli dawka podawana jest w kilku frakcjach,

mówimy wtedy o radioterapii stereotaktycznej. Jest to procedura wymagająca bardzo wysokiej precyzji na każdym etapie przygotowania leczenia. Począwszy od diagnozy i szczegółowych badań diagnostycznych, poprzez wnikliwy i szczegółowy proces planowania leczenia z użyciem dedykowanego komputerowego systemu planowania leczenia, aż po skrupulatne

Streszczenie

Przeprowadzono badanie dla 33 przypadków leczenia stereotaktycznego w obszarze głowy. Dla każdego przypadku w systemie planowania leczenia Eclipse v.11 został stworzony plan leczenia z wykorzystaniem dynamicznej techniki VMAT (*Volumetric Arc Therapy*) [1]. Plany radioterapeutyczne realizowano na akceleratorze TrueBeam (Varian Medical System Palo Alto, CA, USA), który wyposażony jest w kolimator wielolistkowy MLC 120 HD [2].

Analizie poddano m.in.: wielkość napromienianych zmian, Indeks Paddicka czy wskaźnik gradientu dawki (Gradient Index) [3]. Dokonano również statystycznej analizy wzajemnych zależności między badanymi parametrami z wykorzystaniem testu korelacji Rho-Spearmana [4].

Przeprowadzona analiza wykazała, że pomiędzy wybranymi badanymi wielkościami występują wzajemne istotne statystyczne korelacje. Taki wynik może być pomocny dla fizyka, sugerując, które parametry mogą być silniej związane z wielkością targetu, pozwalając zaznaczyć potrzebę większego skupienia na wybranych aspektach procesu planowania leczenia.

Słowa kluczowe: radioterapia stereotaktyczna głowy, analiza statystyczna

Abstract

The study was performed for 33 cases of head stereotactic treatment. For each case, a treatment plan was created using the dynamic VMAT (*Volumetric Arc Therapy*) technique [1]. Radiotherapy plans were calculated in Eclipse TPS (Treatment Planning System) for TrueBeam accelerator (Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA), which is equipped with the MLC 120 HD multi-leaf collimator [2].

For the analysis the following factors were chosen: the size of the irradiated targets, the Paddick Index and the Gradient Index. Additionally statistical analysis of the relationships between the studied parameters was also made using the Rho-Spearman correlation test.

The analysis showed that there are mutual statistically significant correlations between the selected quantities tested. Such a result may be helpful for the physicist, suggesting which parameters may be more strongly related to the size of the target, allowing to emphasize the need for greater focus on selected aspects of the treatment planning process.

Key words: head stereotactic radiotherapy, statistical analysis

otrzymano / received:

30.11.2019

poprawiono / corrected:

04.12.2019

zaakceptowano / accepted:

06.12.2019



Metody

i uważne ułożenie pacjenta w pozycji terapeutycznej na aparacie. To ostatnie odbywa się pod stałą kontrolą systemu obrazowania, który pozwala na jeszcze większą precyzję w odtworzeniu pozycji pacjenta.

Leczenie stereotaktyczne może być stosowane w dowolnym obszarze ciała pacjenta, pod warunkiem zastosowania właściwego unieruchomienia pacjenta oraz posiadania odpowiedniego sprzętu, który zapewni wysoką precyzję podczas całego procesu leczenia. Ograniczeniem może być wielkość zmiany, która zwykle nie powinna przekraczać 3-4 cm, jak również stadium rozsiewu nowotworu.

W obszarze głowy radiochirurgię można zastosować w przypadkach takich jak: nerwiaki, oponiaki czy ogniska przerzutowe do mózgu. Można również leczyć ogniska przerzutowe do kości czaszki [5].

Proces planowania leczenia w przypadku procedur wysokich precyzji musi być przeprowadzany bardzo ostrożnie. W obszarze głowy występują liczne narządy, których podczas terapii nie powinno się uszkodzić – tzw. organy krytyczne, a należą do nich m.in.: pień mózgu, skrzyżowanie wzrokowe, pasma wzrokowe, nerwy wzrokowe czy ślimaki. Podczas tworzenia planu leczenia należy być tym bardziej ostrożnym, im bliżej napromieniana zmiana znajduje się organu, który powinien zostać ochroniony. Dodatkowo fizyk powinien zadbać o to, by jak najmniejsza objętość zdrowych tkanek otaczających guz została napromieniona wysoką dawką promieniowania.

W dzisiejszych czasach do procedur radiochirurgii można używać przyspieszaczy liniowych, aparatów typu GammaKnife, aparatów CyberKnife czy stosować tomoterapię. „Klasyczne” przyspieszacze liniowe dzięki zastosowaniu specjalnie dedykowanych kolimatorów MLC mogą być stosowane do procedur stereotaktycznych bez żadnych dodatkowych akcesoriów. Jednym z takich aparatów jest aparat TrueBeam (Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA). Wyposażony jest on w kolimator MLC 120 HD, który dedykowany jest zastosowaniom w radiochirurgii.

Kolimator MLC 120 HD wyposażony jest w 120 listków pozwalających na dopasowanie kształtu pola napromieniania do kształtu guza nowotworowego, co pozwala na jeszcze lepszą ochronę narządów i tkanek wokół napromienianego obszaru. Kolimator zbudowany jest z dwóch rodzajów listków. Listki w odległości do 8 cm od osi kolimatora posiadają szerokość 2,5 mm. Na dalszej odległości listki mają szerokość 5 mm. Łączna szerokość kolimatora to 22 cm. Zastosowanie 2,5-milimetrowych listków w centralnej osi kolimatora perfekcyjnie nadaje się do napromieniania małych zmian z bardzo wysoką dokładnością [2].

Cel

Celem badania było sprawdzenie, czy i jak zmiana wielkości napromienianego targetu, podczas planowania leczenia stereotaktycznego, będzie wpływać na współczynnik gradientu, indeks Paddicka, współczynnik konformalności oraz proces weryfikacji i próba wyciągnięcia wniosków na tej podstawie.

Analizie poddano 33 plany stereotaktyczne napromieniania zmian w obszarze głowy. Plany zostały wyliczone z wykorzystaniem dynamicznej techniki VMAT. Plany tworzone były przez różnych fizyków, na różne obszary, które miały różne rozpoznania (oponiaki, nerwiaki, przerzuty do mózgu), co w konsekwencji przełożyło się również na różną wielkość leczonych zmian oraz zróżnicowane dawki całkowite i frakcyjne.

Plany tworzone były z wykorzystaniem systemu planowania leczenia Eclipse v11, z wykorzystaniem algorytmu AAA, gdzie gęstość siatki obliczeniowej ustawiono na 1 mm.

Każdy plan został po wyliczeniu zweryfikowany z wykorzystaniem panelu EPID (z ang. Electronic Portal Imaging Device) [6] i poddany analizie gamma [7], która pozwoliła na określenie wartości Gamma Index oraz średniego współczynnika gamma. Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania Statistica.

Z komputerowego systemu planowania leczenia do analizy zebrano następujące parametry: wielkość targetu (obszaru napromienianego), współczynnik konformalności, współczynnik gradientu, Indeks Paddicka [3], Gamma Indeks oraz średnią wartość współczynnika gamma.

Zebrane dane zostały zbadane pod kątem normalności rozkładów z użyciem testu Shapiro-Wilka [8]. Wynik testu zdeterminował wybór testu korelacji Rho-Spearmana jako test, który został użyty do zbadania wzajemnych relacji między zbadanymi parametrami oraz istotności statystycznej otrzymanych wyników.

Wyniki

Zebrane dane zostały przeanalizowane pod względem wielkości napromienianych zmian. Przebadane zostały objętości napromienianych zmian.

Zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet wielkości napromienianych zmian były podobne (średnia u kobiet wynosiła 5,79 cm³, natomiast u mężczyzn 5,29 cm³). Test U Manna-Whitneya [9] wykazał, że rozkłady pochodzą z jednej populacji.

Zbadano normalność rozkładów pozostałych analizowanych parametrów i na tej podstawie postanowiono o wykorzystaniu do dalszej analizy testu korelacji Rho-Spearmana. Test zwraca wynik w przedziale od -1 do 1, gdzie 1 oznacza silną korelację dodatnią, -1 silną korelację ujemną, a 0 wskazuje brak korelacji. Przyjęte hipotezy:

H0 – zależność cech jest nieistotna

H1 – zależność cech jest istotna.

Pierwszą część wyników przedstawiono w tabeli 1.

Kolejną częścią analizy było sprawdzenie, czy wielkość targetu będzie wpływać na wynik weryfikacji. Ponownie zastosowano test korelacji Rho-Spearmana, a wyniki zaprezentowano w tabeli 2.



Tabela 1 Wyniki testu Korelacji Rho Spearmana dla wybranych parametrów

Zmienna	Oznaczone wsp. korelacji są istotne z $p < .05000$			
	Objętość targetu [cm ³]	Współczynnik gradientu	Indeks Paddick'a	Współczynnik konformalności
Objętość targetu [cm ³]	1,000	-0,577	-0,156	-0,277
Współczynnik gradientu	-0,577	1,000	-0,471	-0,244
Indeks Paddick'a	-0,156	-0,471	1,000	0,657
Współczynnik konformalności	-0,277	-0,244	0,657	1,000

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 2 Wyniki testu korelacji Rho Spearmana dla wybranych parametrów

Zmienna	Oznaczone wsp. korelacji są istotne z $p < .05000$		
	Objętość targetu [cm ³]	Gamma Index	Średni współczynnik gamma
Objętość targetu [cm ³]	1,000	-0,094	0,251
Gamma Index	-0,094	1,000	-0,854
Średni współczynnik gamma	0,251	-0,854	1,000

Źródło: Opracowanie własne.

Dyskusja wyników

Przeanalizowane wyniki pokazały, że w badanej grupie pomiędzy niektórymi parametrami uzyskano korelacje istotne statystycznie. Przyjęto, że:

0-0,3 to korelacja słaba

0,3-0,5 – korelacja umiarkowana

0,5-0,7 – korelacja silna

0,7-1 – korelacja bardzo silna.

Przy tak zdefiniowanych przedziałach siły korelacji obserwować można, że dla wielkości napromienianego targetu korelacja bardzo silna i silna nie występują z żadnym badanym parametrem. Umiarkowaną korelację można zauważyć dla wielkości targetu i współczynnika gradientu. Pozostałe wielkości są niskie i statystycznie nieistotne. Związek ten można wytłumaczyć następująco: przy małej objętości targetu izodoza 100% będzie mieć relatywnie małą objętość, więc nawet niewielki wzrost objętości, którą pokryje izodoza 50%, będzie skutkować wyższym wynikiem współczynnika gradientu. W związku z tym podczas planowania należy zwrócić uwagę na kontrolę niższych dawek, aby jak najlepiej ochronić otaczające target zdrowe tkanki.

Test wykazał również, że w badanych przypadkach wielkość targetu nie miała wpływu na wynik weryfikacji (zarówno na Gamma Index oraz średni współczynnik gamma). Silna istotna korelacja pomiędzy Gamma Indexem a średnim współczynnikiem gamma wynika z matematycznych definicji obu parametrów.

Wnioski

Przeprowadzone badanie wykazało, że wielkość napromienianego targetu może wpływać na proces tworzenia stereotaktycznych planów leczenia. Pokazano, że wraz ze spadkiem objętości targetu zwiększa się średni współczynnik gradientu, co oznacza, że podczas procesu planowania należy zwrócić większą uwagę na kontrolę rozkładu niższych izodoz (50%).

Stosując testy statystyczne, możliwa staje się analiza korelacji różnych parametrów, które wpływają na końcowy rezultat

procesu planowania leczenia. Dzięki głębszemu zrozumieniu wzajemnych zależności można zoptymalizować proces przygotowywania planu leczenia w komputerowym systemie planowania.

Komputerowy system planowania leczenia jest doskonałym źródłem wszelakich danych liczbowych, które opisują stworzone przez fizyka plany leczenia. Umiejętne posługiwanie się tymi zbiorami liczbowymi pozwala na szeroką analizę statystyczną.

Literatura

1. <https://www.varian.com/oncology/treatment-techniques/external-beam-radiation/vmat>.
2. A.M. Bergman, E. Gete, C. Duzenli, T. Teke: *Monte Carlo modeling of HD120 multileaf collimator on Varian TrueBeam linear accelerator for verification of 6X and 6X FFF VMAT SABR treatment plans*, Journal of Applied Clinical Medical Physics, 15(3), 2014, 148-163.
3. J. Stanley, K. Breitman, P. Dunscombe, D.P. Spencer, H. Lau: *Evaluation of stereotactic radiosurgery conformity indices for 170 target volumes in patients with brain metastases*, Journal of Applied Clinical Medical Physics 12, 2011, 245-253.
4. M.M. Mukaka: *A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research*, Malawi Medical Journal, 24(3), 2012, 69-71.
5. A. Mucha-Matecka, B. Gliński, E. Jakubowicz: *Radiochirurgia stereotaktyczna w praktyce klinicznej*, Onkologia w Praktyce Klinicznej, 9, 2013, 123-127.
6. H. Cheng, J. Rottmann, SF Yip, D. Morf i inni: *Super-resolution imaging in a multiple layer EPID*, Biomedical Physics & Engineering Express, 3(2), 2017.
7. W. Osewski: *Rekonstrukcja rozkładu dawki w technikach dynamicznych: IMRT i VAMT*, rozprawa doktorska Uniwersytet Śląski w Katowicach, 2013.
8. P. Mishra, Ch.M. Pandey, U. Singh, A. Gupta i inni: *Descriptive Statistics and Normality Tests for Statistical Data*, Annals of Cardiac Anaesthesia, 22(1), 2019, 67-72.
9. A. Hart: *Mann-Whitney test is not just a test of medians: differences in spread can be important*, BMJ, 323(7309), 2001, 391-393.