



Adaptacyjna radioterapia u chorych z powodu raka pęcherza moczowego

Adaptive radiotherapy for bladder cancer

Maria Poncyłjusz¹, Wojciech Bulski²

¹ Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, Centrum Radioterapii, ul. Wotoska 137, 02-507 Warszawa, tel. +48 22 508 20 32, e-mail: maria.poncyłjusz@cskmswia.pl

² Narodowy Instytut Onkologii Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Fizyki Medycznej, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel. +48 22 546 27 75, e-mail: w.bulski@zfm.coi.pl

Wprowadzenie

Teleradioterapia jest jedną z podstawowych metod leczenia chorych z powodu inwazyjnego raka pęcherza moczowego. W tej grupie pacjentów klinicznym obszarem do napromieniania CTV (*Clinical Target Volume*) jest obszar całego pęcherza moczowego. Należy jednak zaznaczyć, że w niektórych przypadkach miejscowo podawana jest podwyższona dawka w obszarze tzw. boostu lub napromieniane są dodatkowo węzły miednicy. Istotnym problemem w zachowaniu precyzji w dostarczeniu przepisanej dawki do obszaru CTV jest niepowtarzalne wypełnienie pęcherza moczowego podczas terapii, skutkujące zmianami w jego kształcie, rozmiarze i położeniu. W celu uwzględnienia

opisanych różnic podczas definiowania zaplanowanego obszaru do napromieniania PTV (*Planning Target Volume*) do obszaru CTV dodawany jest margines równy od 1,5 cm do 2 cm. Stosowanie tak dużych marginesów powoduje zdeponowanie podwyższonej dawki w sąsiadujących tkankach zdrowych. Wright i in. ocenili, że podczas stosowania marginesu 2 cm objętości tkanek zdrowych objętych dawką terapeutyczną osiągają wartości w zakresie od 234 cm³ do 922 cm³ (średnio 486 cm³) [1]. Rozwiązaniem tego problemu jest zastosowanie adaptacyjnej radioterapii ART (*Adaptive Radiotherapy*), której celem jest poprawa dokładności w dostarczeniu przepisanej dawki do obszaru leczonego oraz ograniczenie dawek zdeponowanych w tkankach zdrowych poprzez zmniejszenie marginesów CTV-PTV [2].

442

Streszczenie

Strategia adaptacyjnej radioterapii stosowana w grupie pacjentów chorych z powodu raka pęcherza moczowego polega na przygotowaniu biblioteki planów leczenia. Przed napromienianiem wykonywane jest badanie obrazowe tomografii komputerowej wiązką stożkową, a następnie wybierany jest odpowiedni plan. Metoda ta zapewnia podwyższenie precyzji w dostarczeniu przepisanej dawki do obszaru leczonego i poprawę ochrony organów krytycznych, w szczególności jelit. Przed wprowadzeniem adaptacyjnej radioterapii konieczne jest wybranie odpowiedniej techniki przygotowania biblioteki planów, która będzie możliwa do zrealizowania w ośrodku. Niezbędne jest również przeszkolenie personelu i przygotowanie procedur minimalizujących ryzyko wystąpienia błędów.

Słowa kluczowe: adaptacyjna radioterapia, rak pęcherza moczowego, biblioteka planów leczenia, ochrona tkanek zdrowych

Abstract

The strategy of adaptive radiotherapy for bladder cancer patients consists in preparing treatment plan library. After performing the cone beam CT imaging preceding the irradiation, an appropriate plan is selected. This method results in an improvement in the clinical target volume coverage and a dose reduction to the organs at risk, particularly the small bowel. Before introducing adaptive radiotherapy it is necessary to select the appropriate technique for preparing treatment plan library that will be possible to implement in the clinic. It is also crucial to train personnel and prepare procedures for minimizing the risk of error.

Key words: adaptive radiotherapy, bladder cancer, treatment plan library, normal tissue sparing

otrzymano / received:

20.11.2020

poprawiono / corrected:

01.12.2020

zaakceptowano / accepted:

08.12.2020



Procedury przygotowania pacjenta do napromieniania

Podczas radioterapii pęcherza moczowego wykorzystuje się jedną z dwóch procedur przygotowania pacjenta do radioterapii. Procedury te dotyczą przygotowania pacjenta przed przeprowadzeniem badania tomografii komputerowej (badania CT), na podstawie którego w systemie planowania leczenia zostanie wykonany plan leczenia zewnętrznymi wiązkami promieniowania jonizującego. Następnie te same procedury przygotowania pacjenta są realizowane przed każdą frakcją napromieniania.

Podczas pierwszej procedury pacjent proszony jest o opróżnienie pęcherza moczowego przed akwizycją obrazów tomografii komputerowej oraz przed realizacją każdej sesji terapeutycznej. Procedura napromieniania pacjentów z pustym pęcherzem moczowym jest korzystna ze względu na zmniejszenie objętości napromienianej. Jest to procedura powszechnie stosowana jako podnosząca komfort pacjenta podczas leczenia [2-10].

Druga procedura obejmuje następujące czynności: opróżnienie pęcherza moczowego, wypicie ustalonej ilości wody (np. 600 ml) i po upływie określonego czasu (np. 30 min) wykonanie badania CT lub napromienienie. Procedura napromieniania pacjenta z pełnym pęcherzem moczowym jest rekomendowana przez Lutkenhaus i in. jako metoda zabezpieczająca przed podaniem podwyższonej dawki poza obszar boostu [11]. Meijer i in. wskazują, że zapewnia ona lepszą ochronę tkanek zdrowych [12].

W obu metodach problemem pozostaje odtwarzalność wypełnienia pęcherza moczowego.

Zmiana wypełnienia pęcherza moczowego podczas radioterapii (Inter-fraction bladder filling variation)

Tuomikoski i in. poddali analizie zmiany kształtu pęcherza moczowego u pięciu pacjentów napromienianych zgodnie z procedurą wymagającą opróżnienia pęcherza przed każdą frakcją napromieniania [7]. Stwierdzili, że różnice pomiędzy objętością pęcherza moczowego wyznaczoną podczas badania CT a objętością wyznaczoną przed każdym napromienianiem sięgają wartości od 8 cm³ do 102 cm³. U jednego z pacjentów podczas całego cyklu napromieniania stwierdzono mniejszą objętość pęcherza niż podczas badania tomografii komputerowej. Natomiast u innego pacjenta objętość pęcherza była znacznie większa podczas pierwszych frakcji i stabilizowała się podczas kontynuowania radioterapii. Zaobserwowane zmiany mogą być wynikiem np. wydłużonego lub skróconego czasu oczekiwania na badanie CT w odniesieniu do czasu oczekiwania na napromienianie. Mogą też być spowodowane upośledzoną zdolnością kurczliwości i opróżniania pęcherza, co wynika z zaawansowania choroby. W pracy Yee i in. zaznaczono, że pacjenci leczeni z powodu raka pęcherza moczowego mają różny stopień zajęcia ścian pęcherza, co upośledza w różnym stopniu jego funkcjonowanie [13]. Zmiany objętości pęcherza podczas terapii mają charakter indywidualny, stwierdzono

jednak, że największe różnice występują w kierunkach superior i anterior, co sugeruje konieczność stosowania anizotropowych marginesów CTV-PTV [4, 7].

Zmiana wypełnienia pęcherza moczowego podczas frakcji napromieniania (Intra-fraction bladder filling variation)

Ocena zmian wielkości pęcherza moczowego podczas radioterapii opiera się na wykonaniu badań obrazowych na aparacie terapeutycznym. Badania obrazowe tomografii komputerowej wiązką stożkową (badania CBCT) wykonywane są przed wybraną lub przed każdą frakcją leczenia. Nie daje to jednak informacji o zmianach, jakie zachodzą podczas pojedynczej sesji terapeutycznej. Czas trwania jednej frakcji zależy od stosowanej techniki napromieniania, wybranych parametrów wiązki, aparatu terapeutycznego. Tuomikoski i in. raportują czas przeprowadzenia napromieniania z badaniem CBCT jako równy 20-25 min [7]. W tym czasie po przeprowadzeniu badań obrazowych dokonywano weryfikacji i wyboru odpowiedniego planu. Sam czas napromieniania już po wykonaniu badania CBCT wyznaczony przez Foroudi i in. wynosił średnio 13 minut 52 sekundy [14]. Podobny czas uzyskali Lalondrelle i in. [4].

W celu oceny zmian zachodzących podczas pojedynczej frakcji napromieniania Lalondrelle i in. przeprowadzili trzy badania tomografii komputerowej w odstępach 15 min od momentu opróżnienia pęcherza [4]. Pacjenci nie otrzymali dodatkowych instrukcji dotyczących przyjmowania płynów. Średnia objętość pęcherza moczowego w grupie 15 pacjentów wzrosła od 128 cm³ do 152 cm³ po 15 min i do 180 cm³ po 30 min. Należy zaznaczyć, że wzrost objętości pęcherza moczowego znacząco różnił się pomiędzy pacjentami. Foroudi i in. wykonywali badania CBCT przed każdą oraz po zakończeniu 10, 15, 20, 25 i 30 frakcji napromieniania [14]. Biorąc pod uwagę ruch pacjenta, przesunięcie środka masy CTV oraz wypełnienie pęcherza, autorzy wyznaczyli dla pacjentów następujące marginesy uwzględniające zmiany podczas sesji terapeutycznej: w kierunku superior 1,25 cm, w kierunku inferior 0,67 cm, w kierunku strony prawej pacjenta 0,74 cm, w kierunku strony lewej pacjenta 0,73 cm, w kierunku anterior 1,20 cm i w kierunku posterior 0,86 cm.

Podobnie jak w badaniach nad zmianami objętości pęcherza podczas procesu radioterapii, największe zmiany podczas pojedynczej sesji terapeutycznej odnotowano w kierunkach superior i anterior. Ponadto zaobserwowano większy przyrost objętości u pacjentów z małym pęcherzem moczowym. Tendencji tej nie potwierdza wcześniej przytoczone badanie Lalondrelle i in. [4].

Strategia biblioteki planów

Odpowiedzią na problemy związane z indywidualną dla każdego pacjenta zmiennością w wypełnieniu pęcherza moczowego jest zastosowanie adaptacyjnej radioterapii opartej na codziennej weryfikacji obrazowej.



W teleradioterapii mamy do czynienia z kilkoma strategiami stosowania ART.

Podczas wykorzystania strategii *ad-hock*, po stwierdzeniu różnic w anatomii pacjenta, jest wykonywane nowe badanie tomografii komputerowej i przygotowywany jest nowy plan leczenia. Takie postępowanie ma miejsce zarówno po dokonaniu weryfikacji on-line, jak i weryfikacji off-line.

Kolejna strategia polega na zaplanowanej analizie off-line uwzględniającej progi reakcji. Po przekroczeniu progów ustalonych dla danej grupy pacjentów na podstawie uprzednich analiz, podejmowana jest decyzja o wykonaniu kolejnego badania tomograficznego i przygotowaniu nowego planu leczenia. Przyczyną powyższej decyzji może być zmiana masy pacjenta skutkująca taką zmianą anatomii, która powoduje znaczące różnice w rozkładzie dawki.

Strategia stosowana najczęściej u pacjentów leczonych z powodu raka pęcherza moczowego opiera się na korzystaniu z przygotowanej biblioteki planów leczenia. Podczas codziennej weryfikacji opartej na tomografii komputerowej wiązką stożkową ocenia się wielkość pęcherza i wybiera się plan, który jest najbardziej optymalny pod względem zapewnienia dostarczenia przepisanej dawki do obszaru leczonego i ochrony tkanek zdrowych.

Ponieważ ART opiera się na codziennym wykonywaniu badania weryfikacyjnego CBCT i analizie zmian w anatomii pacjenta. Należy zaznaczyć, że wykonywane codziennie badania obrazowe zwiększają dawkę podawaną pacjentowi [15]. Tuomikoski i in. oszacowali, że po wykonaniu 35 badań CBCT w trakcie radioterapii, dawka zdeponowana w objętości obrazowanej wynosiła 1,4 Gy [7]. Jest to dodatkowy czynnik, który należy uwzględnić podczas analizy zastosowania ART.

Dokładność stosowania adaptacyjnej radioterapii

Realizacja leczenia przy wykorzystaniu adaptacyjnej radioterapii ma ograniczoną dokładność. Lalondrelle i in. analizowali, z jaką dokładnością dawka terapeutyczna jest dostarczana do obszaru pęcherza moczowego [4]. W pracy zauważono, że po zastosowaniu adaptacyjnej radioterapii ilość frakcji leczenia, w których pęcherz nie wykraczał poza obszar PTV, zwiększyła się z 49% frakcji do 73%. W pozostałych frakcjach objętość pęcherza, w której zdeponowano mniej niż 95% przepisanej dawki, została zredukowana w odniesieniu do konwencjonalnej radioterapii.

W celu oceny i zminimalizowania ryzyka wystąpienia błędów podczas ART Tuomikoski i in. poddali analizie 175 badań CBCT [7]. Odnotowali cztery przypadki, kiedy pęcherz moczowy wykraczał poza obszar PTV, dwa przypadki omyłkowego wybrania niewłaściwego planu (plany posiadały podobne nazwy), osiem badań wykonano, stosując nieodpowiednie ustawienia akwizycji, w jednym wypadku obraz został zniekształcony przez artefakty wywołane gazem w jelitach. Opisane przypadki stanowią cenne źródło informacji, na podstawie których można

przygotować procedury minimalizujących ryzyko wystąpienia błędów.

Oprócz sytuacji, gdy pojawiają się błędy w przeprowadzeniu adaptacyjnej radioterapii, w wielu pracach opisano incydenty, gdy żaden plan z biblioteki planów nie był odpowiedni, by zapewnić optymalne warunki napromieniania [2, 4, 7, 12, 16, 17]. W sytuacji, gdy nie ma możliwości wybrania odpowiedniego planu (np. pęcherz jest zbyt wypętniony), najprostszym rozwiązaniem jest poproszenie pacjenta o opróżnienie pęcherza i rozpoczęcie procedury przygotowania do napromieniania od nowa. Innym rozwiązaniem jest zastosowanie planu leczenia konwencjonalnego z dużym marginesem. Możliwe jest również zaaprobowanie niedokładności przez lekarza radioterapeuty.

Ochrona tkanek zdrowych

Niepodważalnym argumentem przemawiającym za stosowaniem adaptacyjnej radioterapii pęcherza moczowego jest ochrona organów krytycznych, w tym głównie jelit. Lutkenhaus i in. stwierdzili znaczną redukcję objętości jelita cienkiego otrzymujących dawkę równą lub większą niż 30 Gy oraz równą lub większą niż 40 Gy (V30 Gy i V40 Gy) [11]. Również Canlas i in. odnotowali zmniejszenie objętości V45 Gy i V50 Gy w jelicie cienkim [18]. Efekt ten jest wynikiem podwyższenia konformalności, wynikającego z zastosowania biblioteki planów leczenia podczas adaptacyjnej radioterapii [19].

Techniki tworzenia bibliotek planów

Podstawową metodą przygotowania biblioteki planów do wykorzystania w ART jest opisane w pracy Murthy i in. dodanie izotropowych marginesów do pęcherza moczowego [20]. Wykorzystuje się wówczas badanie tomografii komputerowej wykonane w celu przygotowania planu leczenia. Wadą takiej metody jest nieuwzględnienie opisanego powyżej nierównomiernego powiększania się pęcherza moczowego i w związku z tym nieuwzględnienie zmiany jego położenia względem struktur kostnych. Dodanie tego samego marginesu we wszystkich kierunkach powoduje, że struktury kostne są obejmowane przez obszar CTV, co w rzeczywistości nie występuje. Lutkenhaus i in. przygotowali bibliotekę planów, opierając się na dwóch badaniach CT: z opróżnionym i z wypętnionym pęcherzem moczowym [11]. Korzystając z dodatkowego oprogramowania, dokonali interpolacji i ekstrapolacji, tworząc w ten sposób bazę planów uwzględniających pięć stopni wypełnienia pęcherza moczowego: 0%, 33%, 67%, 100% i 133% wypełnienia (0% – pusty, 100% – pełny). Natomiast w pracy Lalondrelle i in. oparto się na trzech badaniach tomografii komputerowej, wykonanych w odstępach 15 min i przygotowanych trzech planach leczenia [4]. Pierwsze badanie CT i każde napromienianie realizowano po opróżnieniu pęcherza moczowego. Przed kolejnymi badaniami tomografii komputerowej pacjent nie otrzymywał dodatkowych instrukcji dotyczących przyjmowania płynów i opróżniania pęcherza.



Wydaje się, że jest to metoda dość dokładna, choć dająca ograniczoną możliwość wyboru planów. W pracy Tuomikoski i in. porównano dwie metody tworzenia biblioteki planów [10]. Metoda pierwsza opierała się na procedurze, w której pacjent opróżnia pęcherz, pije 0,8 l wody, po czym wykonane są cztery badania CT z odstępem 15 min i przygotowywane są cztery plany. W trakcie napromieniania pacjent był proszony o opróżnienie pęcherza. Przed każdą frakcją leczenia pacjent miał wykonywane badanie CBCT i wybierany był najbardziej optymalny z czterech przygotowanych planów. W metodzie drugiej przed tomografią komputerową oraz przed każdą sesją terapeutyczną pacjent był proszony o opróżnienie pęcherza moczowego. Podczas pierwszego tygodnia radioterapii pacjent napromieniany był standardową techniką z dużym marginesem CTV-PTV. Wykonywane były cztery badania CBCT. Na podstawie fuzji badania CT i czterech badań CBCT tworzone były trzy obszary: PTV_{small} , PTV_{medium} i PTV_{large} oraz odpowiadające im plany leczenia. Tak powstała biblioteka planów była wykorzystywana podczas napromieniania w kolejnych frakcjach leczenia. Autorzy stwierdzili, że metoda druga dokładniej uwzględnia zmiany kształtu pęcherza moczowego podczas terapii, jednak organy krytyczne są lepiej chronione przy zastosowaniu metody pierwszej, gdyż już w pierwszym tygodniu leczenia stosowane są mniejsze marginesy CTV-PTV.

Opierając się na powyższych pracach, można stwierdzić, że wygodną i efektywną metodą przygotowania biblioteki planów leczenia jest wykonanie czterech (ewentualnie trzech) badań tomografii komputerowej, uwzględniających powiększanie się pęcherza i przygotowanie na ich podstawie biblioteki planów leczenia.

Podsumowanie

Napromienianie chorych z powodu raka pęcherza moczowego wymaga uwzględnienia zmian kształtu i wielkości obszaru CTV. Standardowe dodanie do obszaru CTV marginesu 1,5-2 cm powoduje zwiększenie dawki dostarczonej organom ryzyka. Adaptacyjna radioterapia pozwala na ochronę tkanek zdrowych i podwyższenie dokładności w dostarczeniu przepisanej dawki do obszaru leczonego. Przed jej wdrożeniem niezbędna jest analiza zmian wielkości pęcherza, jakie zachodzą podczas pojedynczej sesji terapeutycznej oraz podczas całego procesu radioterapii. Zmiany oprócz tego, że mają charakter anizotropowy, mają różny przebieg u poszczególnych pacjentów. Dobór metody przygotowania biblioteki planów leczenia musi uwzględniać kondycję pacjenta oraz możliwości ośrodka, takie jak dostępność personelu, wyposażenie oraz dostępność aparatu. Wykonywanie codziennego badania CBCT nie tylko obciąża pacjenta dodatkową dawką, ale również wydłuża czas zajmowany na aparacie terapeutycznym. Przygotowanie biblioteki planów wiąże się z większym nakładem pracy fizyków medycznych, lekarzy radioterapeutów i techników elektroradiologii. Jednak korzyści wynikające z zastosowania adaptacyjnej radioterapii, pozwalające na indywidualne podejście do pacjenta, przemawiają zdecydowanie za wdrożeniem tej strategii.

1. P. Wright, A.T. Redpath, M. Hoyer i in.: *The normal tissue sparing potential of adaptive strategies in radiotherapy of bladder cancer*, Acta Oncol., 47, 2008, 1382-1389.
2. F. Foroudi, J. Wong, T. Kron i in.: *Online adaptive radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer: results of a pilot study*, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 81(3), 2011, 765-771.
3. F. McDonald, S. Lalondrelle, H. Taylor i in.: *Clinical implementation of adaptive hypofractionated bladder radiotherapy for improvement in normal tissue irradiation*, Clin Oncol, 25(9), 2013, 549-556.
4. S. Lalondrelle, R. Huddart, K. Warren-Oseni i in.: *Adaptive-predictive organ localization using cone-beam computed tomography for improved accuracy in external beam radiotherapy for bladder cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 79(3), 2011, 705-712.
5. A. Vestergaard, L.P. Muren, J. Sondergaard i in.: *Adaptive plan selection vs. re-optimisation in radiotherapy for bladder cancer: a dose accumulation comparison*, Radiother Oncol., 109(3), 2013, 457-462.
6. A. Vestergaard, L.P. Muren, H. Lindberg i in.: *Normal tissue sparing in a phase II trial on daily adaptive plan selection in radiotherapy for urinary bladder cancer*, Acta Oncol., 53(8), 2014, 997-1004.
7. L. Tuomikoski, J. Collan, J. Keyrilainen i in.: *Adaptive radiotherapy in muscle invasive urinary bladder cancer – an effective method to reduce the irradiated bowel volume*, Radiother Oncol., 99(1), 2011, 61-66.
8. G.J. Webster, J. Stratford, J. Rodgers i in.: *Comparison of adaptive radiotherapy techniques for the treatment of bladder cancer*, Br J Radiol., 86(1021), 2013, 20120433.
9. A. Kuyumjian, D. Pham, J.M. Thomas i in.: *Adaptive radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer: optimisation of plan sizes*, J Med Imaging Radiat Oncol., 56, 2012, 661-667.
10. L. Tuomikoski, A. Valli, M. Tenhunen i in.: *A comparison between two clinically applied plan library strategies in adaptive radiotherapy of bladder cancer*, Radiother Oncol., 117(3), 2015, 448-452.
11. L.J. Lutkenhaus, J. Visser, R. de Jong i in.: *Evaluation of delivered dose for a clinical daily adaptive plan selection strategy for bladder cancer radiotherapy*, Radiother Oncol., 116(1), 2015, 51-56.
12. G.J. Meijer, P.P. van der Toorn, M. Bal i in.: *High precision bladder cancer irradiation by integrating a library planning procedure of 6 prospectively generated SIB IMRT plans with image guidance using lipiodol markers*, Radiother Oncol., 105(2), 2012, 174-179.
13. D. Yee, M. Parliament, S. Rathee i in.: *Cone beam CT imaging analysis of interfractional variations in bladder volume and position during radiotherapy for bladder cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 76(4), 2010, 1045-1053.
14. F. Foroudi, D. Pham, M. Bressel i in.: *Intrafraction bladder motion in radiation therapy estimated from pretreatment and posttreatment volumetric imaging*, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 86(1), 2013, 77-82.
15. M.J. Murphy, J. Balter, S. Balter i in.: *The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: report of the AAPM Task Group 75*, Med Phys., 34, 2007, 4041-4063.
16. F. Foroudi, D. Pham, A. Rolfo i in.: *The outcome of a multi-centre feasibility study of online adaptive radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer TROG 10.01 BOLART*, Radiother Oncol., 111(2), 2014, 316-320.
17. C. Gronborg, A. Vestergaard, M. Hoyer i in.: *Intra-fractional bladder motion and margins in adaptive radiotherapy for urinary bladder cancer*, Acta Oncol., 54(9), 2015, 1-6.
18. R. Canlas, N. McVicar, S. Nakano i in.: *Assessment of adaptive margins using a single planning computed tomography scan for bladder radiotherapy*, J Med Imaging Radiat Sci., 47(3), 2016, 227-234.
19. A. Vestergaard, J.F. Kallehauge, J.B. Petersen i in.: *An adaptive radiotherapy planning strategy for bladder cancer using deformation vector fields*, Radiother Oncol., 112(3), 2014, 371-375.
20. V. Murthy, Z. Master, P. Adurkar i in.: *'Plan of the day' adaptive radiotherapy for bladder cancer using helical tomotherapy*, Radiother Oncol., 99(1), 2011, 55-60.