

Har pasientleie betydning for reproduserbarhet og dosefordeling til risikoorgan ved strålebehandling av pasienter med endetarmskreft? En randomisert studie.

AV TRUDE C. FRØSETH¹, TROND STRICKERT¹, KJERSTI S. SOLLI¹, GUNILLA FRYKHOLM², RANDI J. REIDUNSDATTER³

¹Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital, Trondheim

²Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

³Program for radiografi, Institutt for helsevitenskap, NTNU, Trondheim, Norway

Kreft i tykktarm og endetarm er den nest vanligste kreftformen hos både kvinner og menn i Europa (1). Ved denne kreftformen er strålebehandling, ofte i kombinasjon med kjemoterapi, standard tilleggsbehandling før eller etter kirurgi. Disse tilleggsbehandlingene reduserer risikoen for lokalt residiv, og kan gi bedre overlevelse (2).

Stråling mot tarmen gir ofte akutte bivirkninger som kan bli en plagsom belastning for pasienten i behandlingsperioden. Strålebehandling mot bekkenet kan inkludere et betydelig volum av tynntarm, noe som kan være avgjørende for graden av akutte bivirkninger (3). Tynntarmen blir derfor et av de viktigste risikoorganene ved bekkenbestråling (4, 5), og man ønsker å begrense andelen bestrålt tynntarmsvolum.

Pasientens leie (buk eller rygg) under strålebehandling påvirker beliggenheten til indre organer og dermed hvordan stråledosene fordeles i tarmen. I tillegg kan pasientleie påvirke reproduserbarheten, det vil si hvor godt en klarer å gjenskape eksakt pasientposisjon fra dag til dag. God reproduserbarhet er essensielt for strålebehandlingens nøyaktighet.

Tidligere forskning antyder at buk-leie kan gi mindre doser til tarmen, men at reproduserbarheten er dårligere ved dette leiet (4,6). Disse studiene hadde små utvalg og var ikke designet for å kunne konkludere med hvilket pasientleie som var optimalt.

Vi gjennomførte en prospektiv, randomisert studie hvor målet var å vurdere effekten av pasientleie både med tanke på reproduserbarhet og dosefordeling til tynntarm.

Pasienter og metode

Pasienter som ble henvist til pre- eller postoperativ strålebehandling (2 Gy x 25) for endetarmskreft i perioden november 2005 til desember 2008 ved St. Olavs Hospital HF og ved Ålesund sjukehus, Helse Sunnmøre HF, ble vurdert for inklusjon i studien. For å oppnå 80 prosent statistisk styrke behøvde vi minimum 35 pasienter i hver arm.

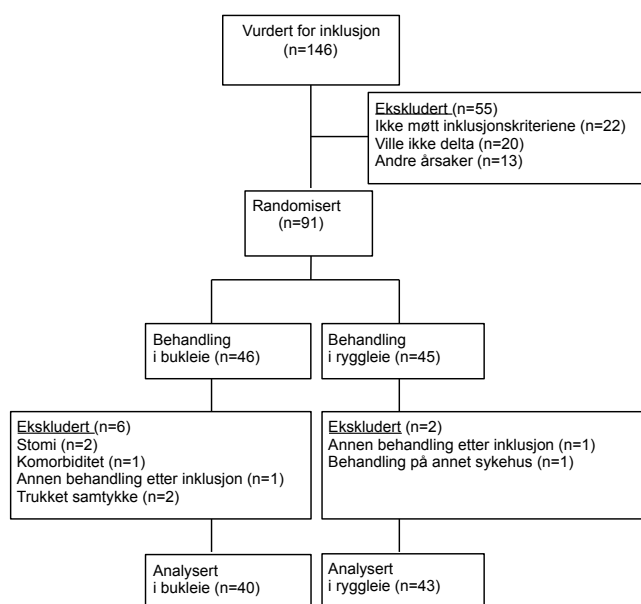
Etter informert samtykke ble pasientene randomisert til behandling i buk- eller rygg-leie og stratifisert i forhold til pre- og postoperativ strålebehandling, se flytskjema over rekrutteringen i figur 1.

Denne artikkelen er tidligere publisert i Radiation Oncology (2015) 10:217, da under tittelen «A randomized study of the effect of patient positioning on setup reproducibility to organs at risk in radiotherapy of rectal cancer patients». Artikkelen er forkortet og oversatt til norsk av forfatterne.

Behandlingsplanlegging

Pasientene fikk beskjed om å tømme blæra én time før CT-undersøkelsen, og fikk deretter 9 dl peroral kontrast (Gastrografin 900ml). Pasientene fikk også 95 ml intravenøs kontrast (Omnipaque 350 mgI/mL) for bedre visualisering av tarmen, og en blymarkør ble plassert distalt på fremre kant av anus for å lette inntegningen av volumet som skulle bestråles. CT av hele abdomen og bekken ble gjennomført i behandlingsposisjon. I rygg-leie ble pasientene posisjonert med pute under hodet og knærne, ankelstøtte og armene på brystet. I buk-leie hadde pasientene pute under hodet, ankelstøtte og armene over hodet.

CT-bildene ble overført til doseplanleggingsprogrammet Oncentra MasterPlan v 3.3., hvor det ble bestemt hvordan strålefeltene skulle gis til pasienten, og det ble laget referansebilder av de ulike strålefeltene. Pasientene ble enten behandlet med en 3-felts teknikk (ett felt bakfra og to motgående sidefelt) eller en 4-felts-boksteknikk. Tynntarm, total tarm og urinblære ble inntegnet i hvert CT-snitt (figur



Figur 1: Rekrutteringsflytskjema

Tabell 1. Pasientkarakteristikk

	Totalt	Ryggleie	Bukleie
Antall pasienter	83	43	40
Preop	78	41	37
Postop	5	2	3
Pasienter med stomi	11	6	5
Kjønn			
Menn	54	29	25
Kvinner	29	14	15
Alder menn (år)			
Median	62	62	62
Variasjon	32 – 81	32 – 81	49 – 81
Alder kvinner (år)			
Median	63	63	64
Variasjon	52 - 74	51 - 63	51 - 73
BMI (kg/m ²)			
Gj. snitt (SD)		26.5 (0.2)	26.9 (0.3)
Variasjon		17.2 – 36.3	17.9 – 39.4

2) og dose-volum-sammenhenger for hvert 5 Gys intervall fra V5 til V45 ble beregnet ved hjelp av dose-volum-histogram (DVH).

Begrepene V5, V10 angir dosevolum-sammenhenger og betyr det volumet som mottar en stråledose på 5 Gy eller mer, 10 Gy eller mer osv. Det ble også utregnet hvor stor andel av tarmen som ble bestrålt.

For å kunne si noe om reproduserbarheten av behandlingsopplegget må

nøyaktigheten av strålebehandlingen verifiseres. Det ble tatt 2D-MV feltkontrollbilder ved hjelp av iView GT (Elekta, Crawley, England) de tre første behandlingene, og deretter ukentlig for å verifisere pasientposisjonen og for å se anatomien som strålefeltet treffer. Feltkontrollbildene sammenliknes med referansebildene for å kontrollere at behandlet område samsvarer med det som er planlagt.

For å kunne kontrollere strålefeltet



Figur 2: Aksialsnitt av pasient som viser tyntarm (gul) og total tarm (rød) i buk-leie (A) og ryggleie (B).

i alle tre plan (lateral (x), longitudinal (y) og vertikal (z) retning), ble det tatt to feltkontrollbilder; i 0° eller 180° og i 90° eller 270°. På referansebildene ble det tegnet linjer på bestemte anatomiske skjelettstrukturer slik at man kunne måle avvik mellom referanse- og feltkontrollbildet ved å overlagre feltgrensene og måle forskyvningen av anatomien (figur 3).

Innstillingsavvik ble definert som avvik mellom forventet og faktisk posisjon av anatomiske strukturer, og ved en perfekt match er avviket 0 mm. Ifølge faglige anbefalinger for pre- og postoperativ strålebehandling ved endetarmskreft skal dette avviket være mindre enn 5 mm (7). Innstillingsavviket kan kvantifiseres ved hjelp av en avviksvektor. Lengden på vektoren er en absoluttverdi og beskrives som:

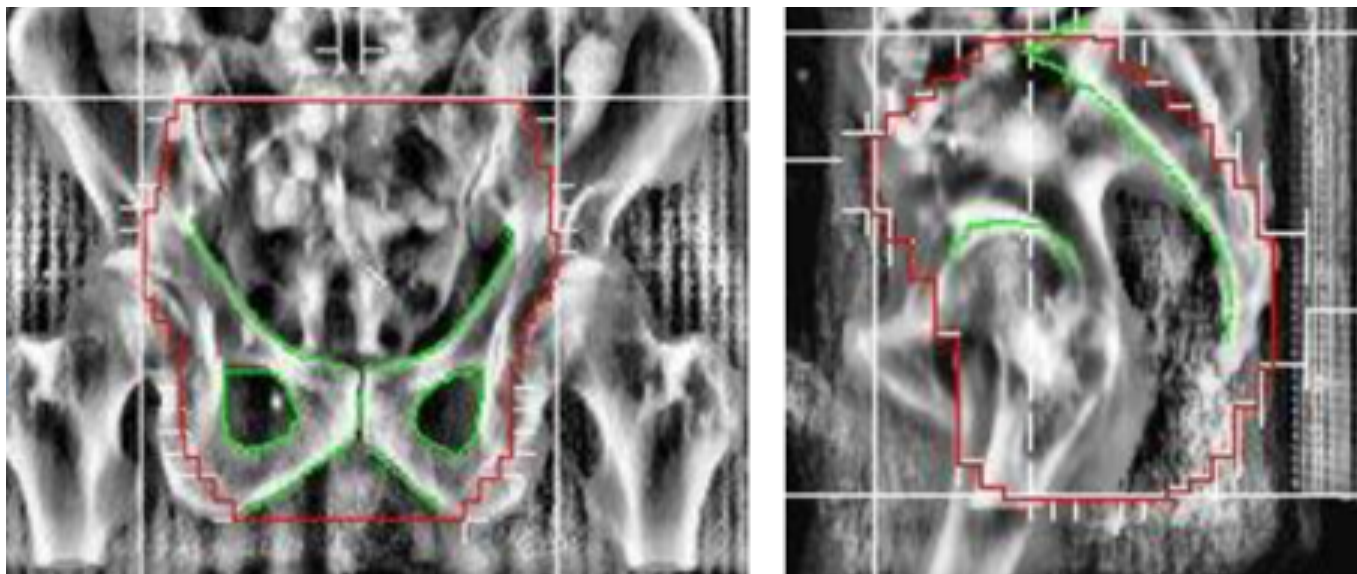
$$|\vec{v}| = \sqrt{\Delta x^2 + \Delta y^2 + \Delta z^2}$$

Vektorlengden er et uttrykk for totalforskyvning i forhold til maskinens isosenter (omdreiningspunkt) (figur 4), og ble sammenliknet i buk- og ryggleie.

Resultater og diskusjon

Av 91 randomiserte pasienter fikk 43 strålebehandling i ryggleie og 40 i buk-leie, mens 8 ble ekskludert. Pasientkarakteristikk er vist i tabell 1.

Det ble foretatt målinger (feltkontrollbilder) i 43 prosent av behandlingene, og gjennomsnittlig antall målinger per pasient var 10.4 i buk-leie og 10.0 i ryggleie. Det største avviket ble observert i buk-leie i vertikal retning. Avviksvektoren viser at det er større innstillingsavvik i buk-leie enn i ryggleie (figur 5), men forekomsten av de største avvikene (>15 mm) var lik i begge leiene. Den estimerte gjennomsnittlige vektorlengden (95 % KI) var 5.8 mm (5.1-6.6 mm) i ryggleie og 7.1 mm (6.3-8.1 mm) i buk-leie, og forskjellen mellom leiene var statistisk signifikant (p=0.024). Våre funn tilsier dermed at ryggleie er lettere å reproducere enn buk-leie, hvilket støttes av studiene til Weber et al (8) og Bayley et al (9). Imidlertid var den estimerte gjennomsnittlige avviksforskjellen



Figur 3: Inntegning av strukturer på referansebilder DRR-bilder på front- og sidebilde. Strukturene som det matches mot, er markert med grønt, mens strålefeltene er markert med rødt.

Tabell 2. Dosevolum-sammenhenger til risikoorgan i buk- og ryngleie.

Risikoorgan	Bukleie				Ryngleie				
	Gj.snittsdose ± SD (Gy)	Variasjon (Gy)	Gj.snittlig definert volum (cm ³)	Variasjon (cm ³)	Gj.snittsdose ± SD (Gy)	Variasjon (Gy)	Gj.snittlig definert volum (cm ³)	Variasjon (cm ³)	p-verdi*
Tynntarm	5.8 ± 5.9	0.4 - 23.2	1451	361 - 2907	6.0 ± 5.2	0.6 - 20.0	1374	793 - 2204	0.85
Total tarm	5.8 ± 4.5	1.1 - 18.9	2977	1718 - 5365	4.8 ± 3.4	0.3 - 13.9	2973	1323 - 5454	0.29
Blære	33.5 ± 11.7	6.9 - 46.3	211	45 - 647	32.6 ± 10.7	7.1 - 47.3	261	76 - 685	0.74

*Sammenlikning av gjennomsnittsdoser til risikoorgan mellom buk- og ryngleie

Tabell 3. Dosevolum-fordeling i tynntarm og total tarm i buk- og ryngleie.

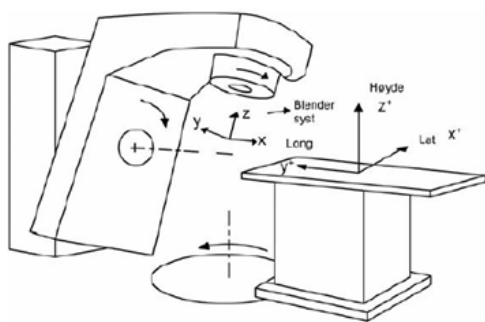
Dosevolumnivå	Tynntarm					Total tarm				
	Buk Gj.snitt volum ± SD (cm ³)	Rygg Gj.snitt (cm ³)	Buk Andel bestrålt (%)	Rygg Andel bestrålt (%)	p-verdi*	Buk Gj.snitt volum ± SD (cm ³)	Rygg Gj.snitt volum ± SD (cm ³)	Buk Andel bestrålt (%)	Rygg Andel bestrålt (%)	p-verdi*
V5	250 ± 190	305 ± 238	20	23	0.25	486 ± 278	533 ± 326	18	18	0.49
V10	231 ± 189	272 ± 231	19	20	0.39	433 ± 261	460 ± 299	16	16	0.67
V15	159 ± 162	172 ± 198	13	13	0.75	346 ± 254	304 ± 293	13	10	0.49
V20	117 ± 148	124 ± 174	10	9	0.84	277 ± 242	223 ± 269	10	8	0.45
V25	96 ± 135	109 ± 156	8	8	0.70	243 ± 229	192 ± 227	9	6	0.31
V30	81 ± 119	94 ± 131	7	7	0.64	214 ± 206	165 ± 185	8	6	0.26
V35	71 ± 109	84 ± 117	6	6	0.60	192 ± 187	147 ± 163	7	5	0.25
V40	64 ± 102	76 ± 108	6	6	0.60	180 ± 178	135 ± 149	7	5	0.22
V45	50 ± 89	52 ± 74	4	4	0.90	141 ± 149	98 ± 105	6	3	0.14

* Sammenlikning av gjennomsnittlig volum bestrålt fra 5 Gy til 45 Gy mellom buk- og ryngleie.

på kun 1.3 mm, så den kliniske betydningen er sannsynligvis liten.

Dosevariasjonen var litt større i buk- enn i ryngleie, men det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittsdosen til tynntarm (p=0.85), total tarm (p=0.29) eller urinblære (p=0.74) mellom pasientleiene (tabell 2). Gjennomsnittlig definert tynntarmsvolum var litt større i buk- enn i ryngleie, mens de gjennomsnittlige dosevolumene (V5-V45) var litt større i ryngleie enn i buk- (tabell 3).

Forskjellene i dosevolum mellom buk og rygg økte med avtagende dose, og forskjellene var størst ved de laveste dosevolumene (V5 og V10). Imidlertid var ingen av disse forskjellene statistisk



Figur 4: Gantry med blendersystem (kollimatorkoordinater) og behandlingsbord med bordkoordinater.

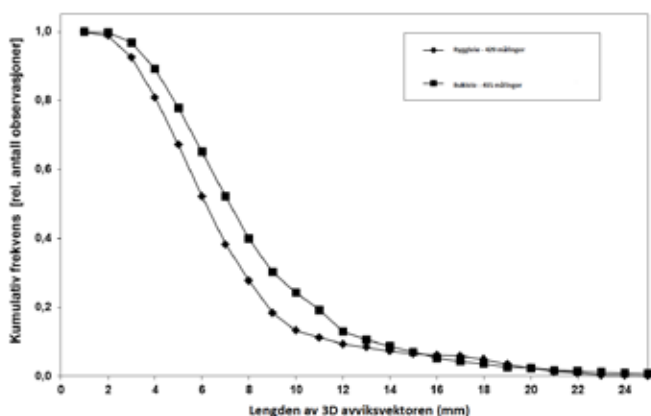
signifikante. Forskning har vist sammenheng mellom graden av diare og tynntarmsvolum ved alle dose-volum-nivå (10-12), og det er størst sammenheng ved volum som mottar doser større enn 15 Gy (10, 12-14).

Andelen bestrålt tynntarmsvolum var nesten identisk i buk- og ryggleie, og en forventer derfor ingen reell forskjell i bivirkninger mellom rygg og buk-leie. De faktiske bivirkninger er det likevel pasientene selv som må definere, og denne dimensjonen er viktig å ha med seg før en konkluderer med hensyn til det optimale pasientleiet ved strålebehandling av endetarmskreft.

Konklusjon

Ryggleie er assosiert med signifikant mindre innstillingsavvik og er dermed lettere å reproducere enn buk-leie. Den reelle forskjellen er derimot liten og har sannsynligvis marginal klinisk betydning. Vi fant ingen signifikante forskjeller i dose eller dosevolum til tynntarm mellom leiene. Det optimale behandlingsleiet for pasienter med endetarmskreft kan derfor bestemmes ut ifra praktiske hensyn, individuelle faktorer, og hva som er det mest komfortable leiet for pasienten. ■

post@holdpusten.no



Figur 5: Kumulativ frekvensfordeling som viser fordelingen av avviksvektoren i buk- og ryggleie.

Referanser

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
2. Brændengen M, Tveit KM, Berglund Å, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, et al. Randomized Phase III Study Comparing Preoperative Radiotherapy With Chemoradiotherapy in Nonresectable Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3687-94.
3. Koelbl O, Richter S, Flentje M. Influence of patient positioning on dose-volume histogram and normal tissue complication probability for small bowel and bladder in patients receiving pelvic irradiation: A prospective study using a 3D planning system and a radiobiological model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(5):1193-8.
4. Drzymala M, Hawkins MA, Henrys AJ, Bedford J, Norman A, Tait DM. The effect of treatment position, prone or supine, on dose-volume histograms for pelvic radiotherapy in patients with rectal cancer. *Br J Radiol*. 2009;82:321-7.
5. Banerjee R, Chakraborty S, Nygren I, Sinha R. Small Bowel Dose Parameters Predicting Grade >3 Acute Toxicity in Rectal Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemoradiation: An Independent Validation Study Comparing Peritoneal Space Evrsus Small Bowel Loop Contouring Techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;85(5):1225-31.
6. Siddiqui F, Shi C, Papanikolaou N, Fuss M. Image-guidance protocol comparison: Supine and prone set-up accuracy for pelvic radiation therapy. *Acta Oncol* 2008;47:1344-50.
7. NGICG, & KVIST. (2006). Nasjonalt handlingsprogram for pre- og postoperativ strålebehandling av rectumcancer. Retrieved 22 June, 2016, from <http://www.nrpa.no/dav/70a0a5df8b.pdf> and <http://www.nrpa.no/dav/95f616ff03.pdf>
8. Weber DC, Nouet P, Rouzaud M, Miralbell R. Patient positioning in prostate radiotherapy: is prone better than supine? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:365-71.
9. Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, Kelly V, Alasti H, Bristow R, et al. A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2004;70:37-44.
10. Robertson JM, Lockman D, Yan D, Wallace M. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):413-8.
11. Tho LM, Glegg M, Paterson J, Yap C, MacLeod A, McCabe M, et al. Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(2):505-13.
12. Baglan KL, Frazier RC, Yan D, Huang RR, Martinez AA, Robertson JM. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(1):176-83.
13. Gunnlaugsson A, Kjellèn E, Nilsson P, Bendahl PO, Willner J, Johnsson A. Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Oncol*. 2007;46(7):937-44.
14. Chen RC, Mamon HJ, Ancukiewicz M, Killoran JH, Crowley EM, Blaszkowsky LS, et al. Dose-Volume Effects on Patient-Reported Acute Gastrointestinal Symptoms During Chemoradiation Therapy for Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(4):513-7.