

Avaliação da Margem de PTV, para Tratamento de Câncer de Próstata com IGRT, no Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Evaluation of the PTV Margin for Treatment of Prostate Cancer Treatment with IGRT, at the Santa Casa de Misericórdia Hospital Complex in Porto Alegre

Raupp, P.S.¹; Argenta, J.²; Borges, M. C.²; Dalenogare, M. O.²; Santos, R. R.²; Barreto, B.²; Motta, N. W.²; Pianochi, T.³; Alva-Sánchez, M.³.

¹Programa de Residência em Física Médica - Radioterapia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brasil.

²Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Rita - Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brasil.

³Departamento de Ciências Exatas e Sociais Aplicadas - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brasil.

Resumo

A Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT) surgiu a partir da necessidade de localizar com precisão regiões tumorais, sendo possível avaliar as variações de posicionamento do paciente ou do volume-alvo. Através de dispositivos integrados ao acelerador linear, como o sistema *On-Board Imager* (OBI), é possível adquirir uma tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT) em tempo real e aplicar as devidas correções com acurácia e agilidade, garantindo uma redução dos erros aleatórios e sistemáticos. O objetivo deste trabalho foi validar as margens de PTV usadas como protocolo padrão na instituição, através da análise retroativa dos casos de câncer de próstata que realizaram tratamento com IGRT. Foram avaliadas 730 imagens de CBCT pela ferramenta *Offline Review*, num total de 54 pacientes. Os deslocamentos foram avaliados estatisticamente com a média e desvio padrão, aplicados na equação de Van Herk, obtendo-se margens nas direções anterior 0,4 cm, posterior 0,5 cm, cranial 0,3 cm, caudal 0,4 cm, lateral direita 0,4 cm e lateral esquerda 0,6 cm. Verificaram-se valores diferentes entre o tamanho da margem do PTV adotado pela instituição e o calculado. No entanto, as margens usadas atualmente são consideradas suficientes para garantir a cobertura do CTV.

Palavras-chave: próstata; radioterapia; IGRT; margens.

Abstract

Image Guided Radiotherapy (IGRT) emerged from the need to accurately locate tumor regions, allowing one to evaluate variations in patient positioning or target volume. Through several devices integrated to a linear accelerator, such as the On-Board Imager (OBI) system, it is possible to obtain real-time cone beam computed tomography (CBCT) and apply appropriate corrections with accuracy and agility, minimizing the occurrence of random and systematic errors. The objective of this study was to validate the PTV margins used as standard protocol in this institution. A retrospective analysis of prostate cancer patients treated with IMRT technique combined with daily IGRT was performed to achieve this goal. A total of 730 CBCT images were evaluated by the Offline Review tool (54 different patients). The displacements were statistically evaluated calculating mean and standard deviation. These values were applied in the Van Herk equation, obtaining margins of 0.4, 0.5, 0.3, 0.4, 0.4 and 0.6 cm in the anterior, posterior, cranial, caudal, right lateral and left lateral directions respectively. Different values were found between the size of the PTV margins adopted by the institution and the calculated ones. However, the margins currently used in the institution are still considered sufficient to guarantee CTV coverage.

Keywords: prostate; radiotherapy; IGRT; margins.

1. Introdução

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (1), a estimativa do adenocarcinoma de próstata é de 65.840 novos casos a cada ano, entre 2020 e 2022.

Ainda de acordo com os dados do INCA, só em 2019, 15.983 mortes foram causadas pelo câncer de próstata. Atualmente uma das alternativas de sucesso para o tratamento dessa neoplasia é a radioterapia.

A radioterapia é um tipo de tratamento utilizado geralmente para combater células neoplásicas, através de uma dose pré-calculada de radiação ionizante, com intuito de causar algum efeito radiobiológico desejado. No entanto, o uso desse tipo de tratamento possui alguns efeitos colaterais que requerem atenção e cuidado.

Esses efeitos colaterais concentram-se nas estruturas adjacentes à próstata: bexiga, reto, alças intestinais, cabeça de fêmur e bulbo peniano. MAUND et. al. (2) considera que essas estruturas são limitadoras da dose, porque se ultrapassar os limites toleráveis de cada tecido pode-se provocar efeitos tardios, incluindo complicações urológicas, danos gastrointestinais, retite actínica, fraturas de quadril e disfunção erétil, impactando significativamente na qualidade de vida do paciente.

É possível diminuir esses efeitos se conseguirmos uma redução viável da margem de PTV. De acordo com a Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação (ICRU), através das recomendações dos *reports* 50 (3) e 62 (4), os volumes são definidos como: GTV (*Gross Tumour Volume*), que é o volume bruto palpável ou extensão visível do tumor; CTV (*Clinical Target Volume*) compreende o GTV e tecidos imediatamente ao redor do GTV, região onde geralmente existe um envolvimento subclínico, ou seja, células malignas individuais, que podem ocasionar uma provável evolução natural da doença; PTV (*Planning Target Volume*) é um conceito geométrico, definido para selecionar adequados tamanhos e arranjos de feixe. Para garantir que todos os tecidos incluídos no CTV recebam a dose prescrita, é preciso irradiar um volume geometricamente maior que o CTV. A margem de segurança adicional, incluída no PTV, resulta de vários fatores, como por exemplo, variações no tamanho e forma dos tecidos, incertezas no posicionamento entre outras.

Para que a radioterapia atinja maior número de células alvo e a tolerância dos tecidos sadios seja respeitada, a dose total de radiação deve ser cautelosamente administrada, para tal, contamos no serviço, com um dos principais avanços da área, a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) associada à Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT).

Radioterapia de Intensidade Modulada é uma técnica de tratamento pela qual a dose de radiação é calculada para conformar tridimensionalmente o tumor, com o controle da intensidade de cada feixe de radiação. Seu objetivo é concentrar maior dose de radiação no volume alvo e poupar os tecidos normais, buscando reduzir a toxicidade do tratamento.

A IGRT é uma importante aliada ao tratamento radioterápico, pois garante maior acurácia na localização do tumor, fornecendo melhor reprodutibilidade aos tratamentos. Essa modalidade envolve diversas opções de tecnologias integradas na sala de tratamento para aquisição de imagens, onde as mais utilizadas incluem, radiografias planares de kV (quilovolt) ou MV (megavolt) e CBCT (*Cone Beam Computed Tomography*) através de dispositivos conhecidos como o EPID (*Electronic Portal Imaging Device*) e OBI (*On-board Imager*). As radiografias geram imagens em duas dimensões e permitem a visualização de marcadores e/ou da anatomia óssea e são bastante úteis para correção do posicionamento. Já o CBCT gera imagens volumétricas e possibilita a visualização dos tecidos

moles, permitindo a verificação da posição dos órgãos e volume alvo.

No planejamento de tumores de próstata, os órgãos adjacentes que precisam de maior atenção são o reto e a bexiga, devido a suas restrições de dose e proximidade do alvo. Definir margens nas dimensões adequadas significa manter a entrega da dose de prescrição no volume alvo, sem comprometer esses órgãos, diminuindo a toxicidade do tratamento, permitindo ainda o uso de doses mais elevadas na lesão, para melhor controle tumoral.

O tamanho de margem do PTV adotado pela instituição para os tratamentos de próstata foi baseado nas recomendações do RTOG 0534 e na experiência clínica da equipe médica, que definiu o seguinte protocolo: 0,6 cm na direção posterior e 1 cm para as demais direções. Assim, o presente estudo tem como objetivo validar a margem utilizada no serviço por meio da formulação de Van Herk, utilizando casos retrospectivos de câncer de próstata que realizaram tratamento com IGRT.

2. Materiais e Métodos

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa documental, exploratória e descritiva, que utilizou dados retrospectivos de imagens tomográficas dos pacientes do Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Rita (HSR) do complexo hospitalar Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. O HSR iniciou a aplicação da técnica de IMRT associada à IGRT em outubro de 2015 e a amostra contempla todos os pacientes submetidos ao procedimento, durante o período de outubro de 2015 a maio de 2018 (data de início desse trabalho), totalizando 54 pacientes.

Na rotina do tratamento de próstata, os pacientes são posicionados em decúbito dorsal, com os braços apoiados sobre o tórax e com suporte de pés, reproduzindo o mesmo posicionamento realizado na simulação. Para a aquisição das imagens de TC (Tomografia Computadorizada), os pacientes são orientados pelo médico radio-oncologista a realizar um preparo antes do exame de planejamento, onde a bexiga deve estar cheia e o reto vazio. Para tal, o paciente é instruído a realizar uma dieta quatro dias antes da data do exame, tomar pelo menos 1 litro de água por dia, evitar alimentos que produzam gases e a ingestão de carne vermelha, além de fazer uso de medicamentos antigases e laxante. No dia do exame o paciente deverá tomar uma medicação antigases e iniciar jejum quatro horas antes da realização da TC. Para o tratamento o paciente deve seguir apenas tomando água antes do horário do tratamento até sentir que está com a bexiga cheia. A verificação deste preparo é realizada ao adquirir as imagens, previamente ao tratamento.

O protocolo de imagens adotado pela instituição é apresentado na Tabela 1. A frequência necessária para realização das imagens de verificação foi estudada e definida pela equipe de física médica e radiooncologistas do serviço, que levam em consideração os valores das doses absorvidas em relação às imagens da IGRT. Segundo Trivedi, et al.

(8), as doses para CBCT de pelve são da ordem de 7,61 mGy. As doses para imagens planares em kV variam dependendo da estratégia de imagens, com valores na faixa de 1 mGy (9). Quantificando a dose absorvida na pelve devido às imagens ao longo de todo o tratamento obtém-se um valor da ordem de 14 cGy, o que é considerado insignificante se comparado ao benefício da IGRT.

Tabela 1 - Protocolo de imagens (correção online)

Tipo de imagem	Frequência
kV	AP e LD diariamente
CBCT	Nos 5 primeiros dias de tratamento. Após, 2 vezes por semana.

Fonte: O autor (2019).

Foram analisadas 730 imagens de CBCT adquiridas no decorrer dos tratamentos, comparando com as imagens da TC de planejamento. Os dados analisados foram obtidos pelo *software Offline Review* a partir dos desvios do isocentro, considerando os deslocamentos diários da mesa aplicados para coincidir o isocentro de planejamento com o de tratamento.

Na amostra, foram incluídos todos os pacientes não operados, tratados com 74 Gy, fracionados em 37 aplicações, irradiados com a técnica de IMRT associado à IGRT, utilizando feixe de fótons com energia de 6 MV. Todos os pacientes foram tratados no acelerador linear do fabricante Varian, modelo Trilogy com OBI integrado e seus respectivos planejamentos foram realizados com o sistema Eclipse versão 13.6.

O cálculo da margem foi realizado por meio da formulação analítica proposta por Van Herk (5),

$$M_{\text{Herk}} = 2,5\Sigma + 0,7\sigma \quad (1),$$

onde Σ é o desvio padrão do erro sistemático e σ é o desvio padrão do erro aleatório. O desvio padrão da média por paciente é uma estimativa do erro sistemático (Σ), já o desvio padrão do erro aleatório (σ) é estimado pela raiz quadrática média do desvio padrão de todos os pacientes. Segundo Herk V. M. (6) a constante de 2,5 foi encontrada inspecionando uma função 3D de densidade de probabilidade Gaussiana, específico de um intervalo de confiança para 90%. Já a constante de 0,7 foi mostrada por Bel et. Al (7), por meio de simulação numérica, onde a margem para desvios aleatórios de 0,7 vezes o σ é adequada para manter uma cobertura da dose de 95%. Assim, esse método permite o cálculo da margem do PTV (M_{Herk}) para uma cobertura de dose no CTV de 95% da prescrição em 90% dos pacientes.

O estudo envolveu dados das imagens de TC dos pacientes, portanto, foi registrado no Comitê de Ética em Pesquisa e recebeu parecer favorável, com o número de registro: CAAE 09093319.9.0000.5335.

3. Resultados

Ao aplicar os valores de Σ e σ na equação 1, obteve-se margens nas direções lateral, longitudinal e vertical. Nas Tabelas 2, 3 e 4 estão apresentados os valores obtidos para o erro sistemático, erro aleatório e para a margem.

Tabela 2 - Resultados para direção lateral

	Esquerda (cm)	Direita (cm)
Erro Sistemático (Σ)	0,17	0,09
Erro Aleatório (σ)	0,28	0,23
Margem do PTV	0,60	0,40

Fonte: O autor (2019).

Tabela 3 - Resultados para direção longitudinal

	Cranial (cm)	Caudal (cm)
Erro Sistemático (Σ)	0,08	0,10
Erro Aleatório (σ)	0,11	0,17
Margem do PTV	0,30	0,40

Fonte: O autor (2019).

Tabela 4 - Resultados para direção Vertical

	Anterior (cm)	Posterior (cm)
Erro Sistemático (Σ)	0,08	0,13
Erro Aleatório (σ)	0,27	0,19
Margem do PTV	0,40	0,50

Fonte: O autor (2019).

Uma comparação entre as margens usadas pela instituição e as calculadas com este trabalho são apresentadas na Tabela 5 e ilustradas na Figura 1.

Tabela 5 - Comparação entre as margens

Direções	AP (cm)	PA (cm)	LD (cm)	LE (cm)	CR (cm)	CA (cm)
Protocolo de margem padrão	1,0	0,6	1,0	1,0	1,0	1,0
Margens obtidas	0,4	0,5	0,4	0,6	0,3	0,4

Fonte: O autor (2019).



Figura 1- Corte sagital, coronal e sequência de cortes transversais, respectivamente, ilustram a diferença entre a margem do PTV usada na instituição (vermelha), a margem calculada através do estudo (verde) e CTV (rosa).

4. Discussão

O histograma, ilustrado na Figura 2, apresenta uma distribuição aproximadamente gaussiana, corroborando com a abordagem de Van Herk sobre a estimativa das constantes usadas em sua equação. Visto que a distribuição normal corresponde ao comportamento do efeito agregado de dados aleatórios, isso nos permite estudar a média de variáveis independentes e assim, modelar estudos como este, que leva em consideração incertezas associadas à precisão do tratamento. O histograma mostra que as variações longitudinais apresentam os menores desvios e as laterais os maiores. E esse comportamento coincide com os tamanhos de margens obtidos para essas direções.

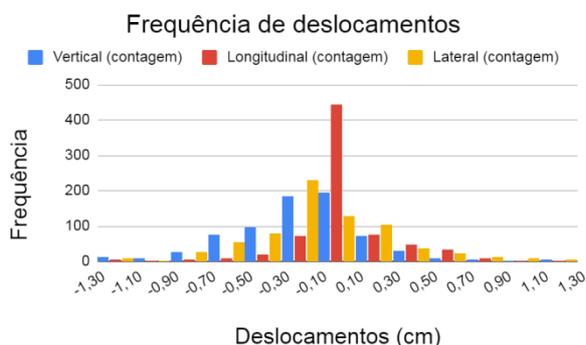


Figura 2 - Histograma da frequência dos deslocamentos da mesa em cada direção.

Os maiores desvios foram observados nas direções lateral e vertical, respectivamente, o que pode estar relacionado ao relaxamento do paciente, perda de peso ou até mesmo o movimento da próstata ao longo da respiração do paciente. Segundo Herk (6), movimentos respiratórios com mais de 1 cm de amplitude podem influenciar o movimento prostático.

Ao analisar a Tabela 5, percebemos uma diferença significativa entre a margem de PTV calculada e a atualmente utilizada. Sendo a margem calculada, expressivamente menor. Tal resultado nos traz maior confiança em relação à cobertura do CTV.

Os trabalhos do Sandrini et. al. (10) e Matheus Leidens et. al. (11) também avaliaram a margem de PTV no propósito similar ao do presente trabalho, obtendo resultados próximos, com valores de margem abaixo de 7 mm.

Para o caso de SBRT (do inglês, *Stereotactic Body Radiation Therapy*) de próstata Wolf et. al (12) mostra que margens de PTV com expansão de 3–5 mm aplicadas para pacientes de próstata no ensaio clínico, foram adequadas para considerar as rotações intra fração.

Studenski et. al. (13) ratificou o uso de uma expansão da margem PTV em 5 mm isotropicamente, exceto 3 mm posterior. Na publicação, Studenski utilizou imagens diárias de CBCT, as quais foram obtidas durante a prática de protocolos rigorosos de enchimento retal e vesical. No novo fluxo de trabalho proposto, descobriram que o tratamento clínico com as margens resultava em uma dose adequada para a próstata, poupando os órgãos de risco; alcançando assim o seu objetivo de administrar a dose completa no CTV com a margem sinalizada anteriormente.

5. Conclusões

Concluimos, com base nos resultados deste estudo e nos demais aqui citados, que os valores de margem adotados pela instituição, são suficientes para garantir a cobertura do CTV e que esses valores ainda podem ser reduzidos. Sendo assim, levando em consideração o protocolo de imagens atual, sugere-se uma adequação das margens de PTV, mantendo 0,6 cm na direção posterior e ajustando-as para 0,7 cm nas demais direções, nos casos de tratamento de câncer de próstata que utilizam a técnica de IMRT com IGRT. No entanto, margens maiores podem ser necessárias para compensar erros como os de configuração residual e incertezas de delineamento e recomenda-se que sejam determinadas individualmente em cada instituição.

Agradecimentos

Ao MEC (Ministério da Educação) pelo incentivo à pesquisa, e ao Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Rita pelo apoio nas atividades de pesquisa.

Referências

1. Estimativa para o triênio de 2020 a 2022 da incidência de câncer no Brasil, das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer; 2020 [Disponível em: <https://www.inca.gov.br/campanhas/cancer-de-prostata/2020/saude-do-homem>]
2. Maund Isabella F. et al. Image-guided radiotherapy of the prostate using daily CBCT: the feasibility and likely benefit of implementing a margin reduction. *Br J Radiol*, 2014

3. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU, Bethesda, MD, 1993
4. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Bethesda, MD, ICRU, 1999
5. Van Herk, M. Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV, et al. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. Elsevier 2000; 47(4): 1121-1135
6. Herk V. M. Errors and Margins in Radiotherapy. Seminars in Radiation Oncology, Vol 14, 2004: pp 52-64. DOI: 10.1053/j.semradonc. 2003.10.003.
7. Bel A, van Herk M, Lebesque JV: Target margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal radiotherapy. Med Phys 23: 1537-1545, 1996
8. Trivedi G, Dixit CK, Oinam AS, Kapoor R, Bahl A. Kilovoltage cone-beam computed tomography imaging dose estimation and optimization: Need of daily cone-beam computed tomography. J Can Res Ther 2019;15:470-4
9. Rolf Behling, *X-ray Generators from: Handbook of X-ray Imaging*, Physics and Technology CRC Press: pag 904, 14 Dec 2017
10. Sandrini E. S. et. al. Análise de margem de PTV para as técnicas de IMRT e VMAT em câncer de próstata utilizando IGRT. Revista Brasileira de Física Médica. 2014; 8(2): 22-25.
11. Matheus Leidens et. al. Verificação das margens de PTV para IMRT de câncer de próstata utilizando EPID. Revista Brasileira de Física Médica. 2014; 8 (3):18-21.
12. Wolf, J. et. al. Dosimetric impact of intrafraction rotations in stereotactic prostate radiotherapy: A subset analysis of the TROG 15.01 SPARK trial. Radiotherapy and Oncology. 2019. 136: 143-147.
13. Studenski M. T. et. al. Margin verification for hypofractionated prostate radiotherapy using a novel dose accumulation workflow and iterative CBCT. Physica Medica. 2020. 77: 154–159.

Contato:

Priscila Silva Raupp
Hospital Santa Rita do Complexo Hospitalar
Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto
Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil
E-mail: priscilasr@ufcspa.edu.br