

Избор оптималне постоперационе технике зрачења у лечењу орбиталног рабдомиосаркома

Борислава Петровић¹, Игор Ђан¹, Борислав Марков², Милован Петровић³, Марко Ерак¹,
Милан Теодоровић¹, Милутин Бауцал¹

¹Завод за радиотерапију, Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица, Србија;

²Клиника за максиларно-лицну хирургију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

³Клиника за кардиологију, Институт за кардиоваскуларне болести Војводине, Сремска Каменица, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Рабдомиосарком је најчешћи сарком меког ткива. Код већине људи јавља се у регији главе и врата (орбита, параназални синус). Према хистолошкој класификацији дели се на: ембрионални тип (66–70%), са бољом прогнозом, и алвеоларни тип (20%), који носи релативно лошу прогнозу, и дифузни анапластични и недиференцирани тип (10%). Због мултимодалне терапије (хируршко лечење, хемиотерапија, радиотерапија), преживљавање рабдомиосаркома је знатно побољшано. Ипак, рано дијагностиковање рабдомиосаркома је од највећег значаја за исход и ток болести. Стандардна конформална зрачна терапија је за ову врсту тумора веома комплексна због непосредне близине многих критичних органа, који ограничавају могућност постизања оптималне туморске расподеле дозе.

Приказ болесника Жена стара 59 година оперисана је због рабдомиосаркома горње вилице у неколико наврата. Урађени су супротална ресекција максиле, уклањање садржаја десног горњовиличног синуса, носне шупљине, синуса десне ситасте и клинасте кости и десне очне дупље. После операције примила је четири циклуса монохемиотерапије антрациклинима (адриамицин). Стандардна припрема болеснице за конформалну зрачну терапију није дала задовољавајуће параметре овог зрачног плана, те је поновљена припрема болеснице уз корекције која је довела до оптималног терапијског плана, у складу с прихваћеним препорукама.

Закључак Описани случај приказује редак тумор који се јавља у дечјем узрасту, а изузетно ретко код одраслих. Проблем неодговарајуће изодозне расподеле стандардним планирањем терапије решен је постављањем болусног материјала у очну дупљу и преко имобилизационе маске, чиме су постигнуте задовољавајућа изодозна расподела и покривеност лежишта тумора.

Кључне речи: конформална радиотерапија; компјутерско планирање радиотерапије; рабдомиосарком; алвеоларни тип; радиотерапијски изодозни план

УВОД

Рабдомиосарком (РМС) је најчешћи сарком меког ткива, а годишња инциденција је 4,5 случајева на милион деце млађе од 20 година [1, 2]. Код одраслих особа инциденција РМС је много мања: од свих саркома меких ткива (1% у свим малигнитетима) РМС чине 3% [3].

Постоји неколико хистолошких типова РМС: ембрионални тип (66–70%), алвеоларни тип (20%), дифузни анапластични и недиференцирани тип (10%). Због мултимодалне терапије (хируршко лечење, хемиотерапија, радиотерапија), преживљавање РМС је знатно побољшано, а веома важну улогу у исходу лечења свакако има примена радиотерапије, јер продужава време до јављања рецидива, као и укупно преживљавање [4].

Стандардна конформална зрачна терапија је за ову врсту тумора веома комплексна и захтевна због непосредне близине многих критичних органа (око, оптички нерв, сочиво ока, хијазма), који ограничавају постизање оптималне туморске расподеле дозе.

Иако велики број публикација описује проблеме особа оболелих од РМС – од дијагностиковања, преко лечења и јављања рецидива, до клиничког праћења болесника након терапије и преживљавања, већина њих се односи на децу. Мали број радова пружа информације о РМС код одраслих, а сви се свде на искуства појединачних установа и релативно мали број болесника [1, 3-7]. У овом раду приказан је проблем и понуђено решење за његово превазилажење, у виду кориговања изодозне расподеле која се јавља приликом планирања зрачне терапије РМС орбите и синуса. Увидом у литературу није пронађен ниједан опис проблема који се јављају у планирању радиотерапије, већ су приказане примењене терапијске методе (хируршке и хемиотерапијске и поменуте дозе зрачења, без детаљнијих описа), компликације након лечења и клиничко праћење болесника.

Циљ рада је био да се прикаже редак случај педијатријског саркома у одраслом добу какав у домаћој литератури нисмо пронашли. Суштина рада је у лечењу рецидива применом радиотерапије и решавањем проблема

Correspondence to:

Borislava PETROVIĆ
Institut za onkologiju Vojvodine
Institutski put 4
21204 Sremska Kamenica
Srbija
nsbim@eunet.rs

изодозне расподеле уметањем болусног материјала у орбиталну шупљину приказом два терапијска плана: с уметнутим болусним материјалом и без њега.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесници старој 59 година је годину дана пре доласка на зрачну терапију урађена полипектомија носне дупље, када је патохистолошким анализама потврђен алвеоларни тип РМС. Месец дана након ове операције урађени су делимична ресекција горње вилице, уклањање садржаја синуса ситасте и клинасте кости, садржаја носне дупље и десног горњовиличног синуса. Два и по месеца после тога болесница је поново оперисана, када је урађена суптотална ресекција максиле уз потпуно уклањање садржаја десне очне дупље, као и уклањање рецидива из носне дупље и десног горњовиличног синуса. После хируршког лечења примила је четири циклуса хемиотерапије – високодозну терапију антрациклинима (адриаамидин). Затим је обављен магнетнорезонантни (МР) преглед ендокранијума и фаџијалног масива који је указао на високосуспектан рецидив у пројекцији апекса десне орбите с екстензијом на телу сфеноидне кости и десног аспекта сфеноидног синуса, те истострани кавернозни синус. Онколошка комисија упутила је болесницу на радиотерапију, где је по пријему индикувана конформална зрачна терапија.

Планирање радиотерапије са СТ

Болесница је током припреме за зрачну терапију подвргнута снимању компјутеризованом томографијом (СТ) са међуслајним растојањем од 3 mm, са завојем преко ока и имобилизационом маском, у положају у којем ће се зрачити. Клинички волумен мете (енгл. *clinical target volume – CTV*) и планирани волумен мете (енгл. *planning target volume – PTV*), као и органи од ризика (сочиво здравог ока, око, оптички нерв, хијазма) дефинисани су на сваком слајсу СТ. Волумен целокупног тумора (енгл. *gross tumor volume – GTV*) обухвата рецидив потврђен МР налазом, док СТВ обухвата GTV и лежиште екстирпираниог тумора. PTV чини СТВ са маргином од 5 mm. Током израде радиотерапијског плана није било могуће постићи обухваћеност у складу с минимумом које захтевају препоруке ICRU 50 и ICRU 62 [8, 9, 10]. Најбоља постигнута

обухваћеност била је 88%, што би, с радиобиолошког аспекта, довело до смањења локалне контроле болести.

Критичне структуре трпе максимална оптерећења, која су дата у табели 1 [11].

У овом раду приказани су компаративни резултати, да би се оболелој жени предложило најбоље лечење и смањено ризик од ране појаве рецидива.

Терапијски планови

Преписана доза на PTV била је 50,4 Gy за 28 фракција (по 1,8 Gy дневно). У систему за планирање генерисан је најпре план са осам комплексних зрачних поља, на номиналној фотонској енергији од 6 MV: угловима статива од 0°, 315°, 180°, 117°, 270°, 308° и 90° и вертекс поље.

За израчунавање дозе коришћен је алгоритам суперпозиције. Најбољи могући аранжман поља, тежинских односа и клинова дао је следећи резултат: покривеност 95% од преписане дозе СТВ била је 88%, а PTV 80%. Критични органи примали су дозу дату у табели 1. Графички приказ дат је на слици 1, а хистограм волумена дозе (енгл. *dose-volume histogram – DVH*) на слици 2.

Због лоше изодозне расподеле и покривености мете (СТВ и PTV), болесница је поново прошла кроз поступак припреме за зрачну терапију с корекцијом, где је у шупљину насталу евакуацијом десног ока уметнут болус облика шупљине (материјал који одговара ткиву, електронске густине од 1000 kg/m³); начињен је нови СТ снимак, поново су назначене контуре свих структура и направљен нови план лечења.

Нови план је имао укупно четири комплексна зрачна поља на номиналној фотонској енергији од 6 MV: под угловима статива од 0°, 334°, 139° и 270°, а резултат је био следећи: покривеност 95% од преписане дозе СТВ била је 99,9%, а PTV 97%. Критични органи примали су дозу дату у табели 1; DRR (енгл. *digitally reconstructed radiograph*) једног поља, угао статива 0° дат је на слици 3; графички приказ дат је на сликама 4 и 5, а DVH на слици 6.

Болесница је након зрачења имала два контролна прегледа – после месец дана и након шест месеци. Локални налаз био је нормалан, а радиолошки без знакова остатака туморске масе или рецидива. На здравом оку вид је остао непромењен и без знакова постирадијационе катаракте. У подручју зрачног поља кожа је била без ожиљних промена и хиперпигментације. Болесница је у разговору на другом контролом прегледу помињала болове у лумбалном делу кичме, те је упућена

Табела 1. Органи од ризика (критичне структуре) и максималне дозвољене дозе у запремини ових органа који неће довести до раних или касних компликација

Table 1. Organs at risk (critical structures) and dose limits in volumes of organs at risk which will not cause the late or acute irradiation effects

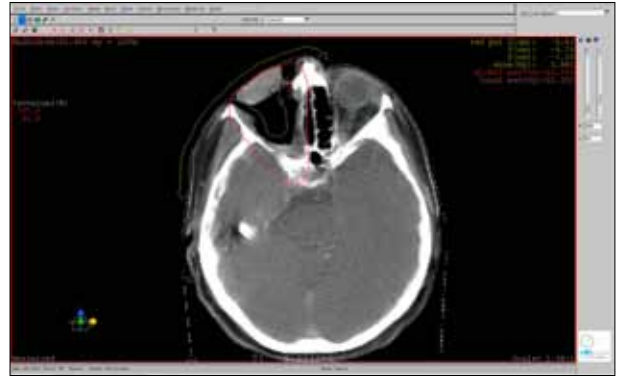
Структура Structure	Максимално оптерећење Dose limit	Оптерећење: план 1 Dose to critical structure: Plan 1	Оптерећење: план 2 Dose to critical structure: Plan 2	Максимално оптерећење (% запремине) Volume of structure/dose limit (%)
Око Eye	45 Gy	16	7	У било којој тачки запремине структуре At any point of volume
Очно сочиво Lens	5 Gy	6	2	У било којој тачки запремине структуре At any point of volume



Слика 1. СТ снимак пресека главе са контурисаним *PTV* (плава контура) и 95% изодозом (црвена контура), где се јасно види лоша обухваћеност мете, тј. да 95% изодоза не обухвата *PTV* у пределу очне дупље

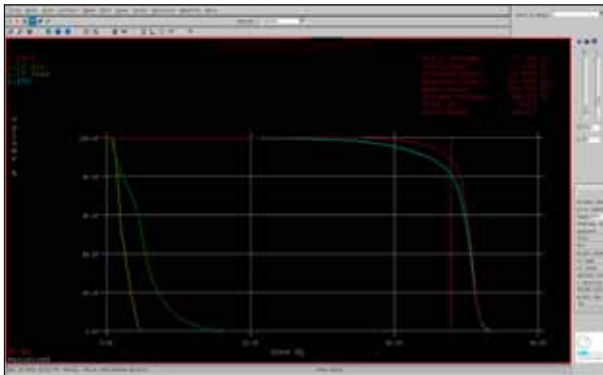
Figure 1. CT of the head, with the PTV contour (blue), and 95% isodose level (red). It is obvious that the 95% isodose does not correspond to the PTV in orbit

СТ – компјутеризована томографија; *PTV* – планирани волумен мете
CT – computed tomography; PTV – planning target volume



Слика 4. СТ снимак пресека главе болесника са контурисаним *PTV* (плава контура) и 95% изодозом (црвена контура), са болусом унутар очне шупљине и преко термопластичне маске (жута контура преко маске болесника од врха носа до ува), где се јасно види потпуна обухваћеност мете

Figure 4. CT of the head, with the PTV contour (blue), and 95% isodose level (red), with the bolus material (yellow contour above the thermoplastic mask and in the orbit). It is obvious that the 95% isodose corresponds to the PTV



Слика 2. *DVH* првог плана са обухваћеношћу *CTV* од 88% и обухваћеношћу *PTV* од 80%

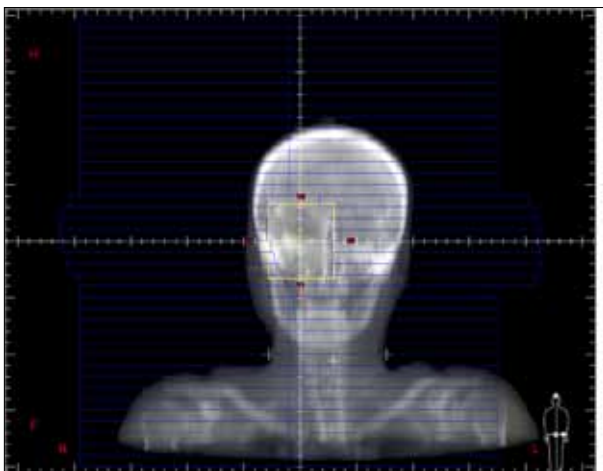
Figure 2. DVH of the first plan, CTV coverage 88%, and PTV coverage 80%

DVH – хистограм волумена дозе; *CTV* – клинички волумен мете
DVH – dose-volume histogram; CTV – clinical target volume



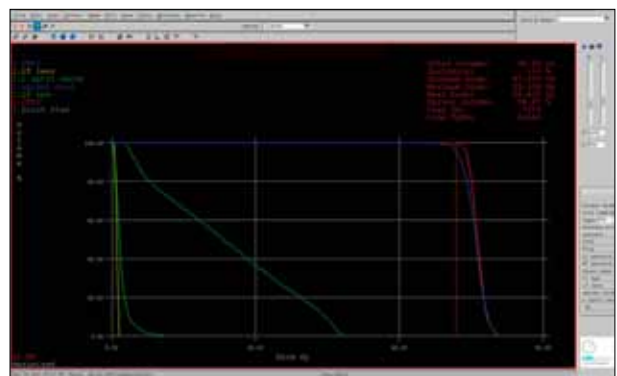
Слика 5. СТ снимак пресека главе болесника са контурисаним *CTV* (плава контура) и 95% изодозом (црвена контура), са болусом (жута контура на имобилизационој масци болесника од врха носа до ува), где се јасно види потпуна обухваћеност мете. Црвена звезда означава глобални максимум дозе који не прелази 107% прописаних доза, а налази се у болусном материјалу на месту орбите.

Figure 5. DVH of the head, with the PTV contour (blue), and 95% isodose level (red), with the bolus material (yellow contour above the thermoplastic mask and in the orbit). It is obvious that the 95% isodose corresponds to the PTV. Red star shows the global maximum, which is under 107% of the prescribed dose.



Слика 3. Схематски приказ *DRR* АП зрачног поља
Figure 3. DRRs of the AP treatment field

DRR – дигитално реконструисана радиографија
DRR – digitally reconstructed radiograph



Слика 6. *DVH* другог (терапијског) плана са обухваћеношћу *CTV* од 99,9% и обухваћеношћу *PTV* од 97%

Figure 6. DVH of the second plan, CTV coverage 99.9%, and PTV coverage 97%

на сцинтиграфију скелета. Сцинтиграфски налаз је указао на развој метастатског процеса на костима.

ДИСКУСИЈА

Немогућност локалне контроле болести је главни узрок неуспешности лечења РМС. Приказани случај РМС алвеоларног типа (који се најчешће јавља код одраслих особа), према подацима из литературе, а посебно на основу међународне класификације РМС, има врло лошу прогнозу, високу инциденцију у одраслој популацији и ниску стопу петогодишњег преживљавања [12]. Величина примарног тумора (преко 5 cm), као код приказане болеснице, у вези је с лошијим резултатом укупне терапије (хемиотерапија и радиотерапија) [13]. Код болесника с укупним петогодишњим преживљавањем врло често се јављају касне последице примене разних облика терапија [5].

Једна од ретких студија РМС [13] показује да не постоји корелација између старосног доба (година) и пола болесника на укупно преживљавање, док је код друге [5] показано да постоји јака веза између узраста болесника, локализације тумора и хистолошког налаза. Статистички број старијих болесника (>20 година) је веома мали у студијама, те се одређенији закључци за одраслу популацију тешко могу донети.

Према класификацији *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)* [5], приказана болесница припада групи 3 (непотпуна ресекција). Према подацима из литературе, 76% болесника са дијагностикованим алвеоларним РМС припада групи 3, где потпуна хируршка екстирпација скоро никад није могућа, већ је једино решење тада суптотална ресекција [14]. Радиотерапијска доза коју је болесница примила (50,4 Gy) у складу је

са дозом коју препоручују други аутори за дату старост и стадијум и величину примарног тумора (већи од 5 cm). Приказана жена је на пријему на зрачну терапију била сврстана у групу 3 према класификацији *IRSG*, али се с развојем метастатских промена у скелетном систему сврстава у групу 4 (метастатска болест). Њу би стога било потребно дуже надгледати, што би дало основа за процену успешности примењене терапије. Међутим, исход укупног лечења у овом случају није био повољан с обзиром на развој метастатске болести, иако је локални налаз у регији која је примила радиолошку терапију на последњем контролном прегледу био врло добар (комплетна ремисија локално, без инфекција и токсичности зрачне терапије. За оцену других токсичности (појава катаракте на другом оку, смањена способност вида, суво око, секундарни карцином итд.) потребно је дуже клиничко праћење оболеле особе. Вероватно је да ова жена неће бити у групи болесника са дужим преживљавањем, код којих се одређеније може оценити успешност лечења, с обзиром на развој метастаза у костима. Међутим, важно је нагласити да није дошло до развоја рецидива у регији примарног тумора током девет месеци од завршетка зрачне терапије, што потврђује квалитет примењеног поступка лечења.

Одговарајућа терапијска доза и покривеност волумена мете доводе до смрти туморских ћелија и њиховог клоногеног капацитета, где је њихов број толико смањен да је постигнута локална контрола болести, као што је у приказаном случају. Без примене уметка од болусног материјала направљеног према орбиталној шупљини, као и болуса преко имобилизационе маске, одговарајућа расподела дозе се не би могла постићи, нити би се могли постићи овакви резултати локалног лечења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jun L, Thompson TD, Miller JW, Pollack LA, Stewart SL. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. *Pediatrics*. 2008; 121:1470-7.
2. Breneman JC, Donaldson SS. Rhabdomyosarcoma. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.2261-2277.
3. Hicks J, Flaitz C. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Oral Oncol*. 2002; 38:450-9.
4. MacArthur CJ, McGill TJ, Healy GB. Pediatric head and neck rhabdomyosarcoma. *Clin Pediatr*. 1992; 31:66-70.
5. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3091-102.
6. Miralbell R, Cella L, Weber D, Lomax A. Optimizing radiotherapy of orbital and paraorbital tumors: intensity-modulated X-ray beams vs. Intensity-modulated proton beams. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2000; 47(4):1111-9.
7. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3844-51.
8. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). *Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy*. ICRU Report 50. Bethesda, MD: ICRU; 1993.
9. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. ICRU Report 62 (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU; 1999.
10. Purdy JA. Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Semin Radiat Oncol*. 2004; 14(1):27-40.
11. Marks LB, Yorke DY, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(3 Suppl):S10-9.
12. Qualman SJ, Coffin CM, Newton WA, Hojo H, Triche TJ, Parham DM, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol*. 1998; 1:550-61.
13. Stevens MCG, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology – SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol*. 2005; 23(12):2618-28.

Optimal Postoperative Radiotherapy Treatment of Orbital Rhabdomyosarcoma

Borislava Petrović¹, Igor Djan¹, Borislav Markov², Milovan Petrović³, Marko Erak¹, Milan Teodorović¹, Milutin Baucal¹

¹Radiotherapy Department, Institute of Oncology Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia;

²Clinic of Maxillofacial Surgery, Clinical Center Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

³Clinic of Cardiology, Institute of Cardiovascular Diseases Vojvodine, Sremska Kamenica, Serbia

SUMMARY

Introduction Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common sarcoma of the soft tissue, mostly affecting the region of head and neck (orbit, paranasal sinus). Histological types include embryonal (66-70%) with better prognosis, and alveolar type (20%) with poorer prognosis. There are also diffuse anaplastic and undifferentiated sarcomas (10%). Due to multimodal therapy approach (surgery, chemotherapy and radiotherapy), RMS survival rate is considerably improving. Nevertheless, early diagnosis of RMS is of crucial importance for the outcome of treatment. Standard conformal radiation therapy is very complex due to closeness of many critical structures of head and neck, thus limiting optimal tumor dose coverage.

Case Outline Patient aged 59 years, surgically treated for RMS of nasal cavity several times before radiation therapy treatment. Due to relapse, patient was re-operated, when subtotal

re-resection of the maxilla with exenteration of the right orbit was done. The patient received IV cycles of polychemotherapy postoperatively. Standard procedure and planning for conformal radiation therapy did not lead to acceptable irradiation plan, and hence modification in the patient's preparation was done, resulting in optimal therapeutic plan according to internationally recognized recommendations.

Conclusion The reported case shows a rare pediatric tumor, which often occurs in children but extremely rare in adults. The problem of inadequate isodose distribution obtained by standard conformal plan was solved by placing bolus material into the orbital cavity. The outcome of the treatment plan showed much better isodose distribution and tumor bed coverage.

Keywords: conformal radiotherapy; computer assisted radiotherapy planning; rhabdomyosarcoma; alveolar; radiation therapy isodose plan

Примљен • Received: 06/07/2011

Ревизија • Revision: 21/05/2012

Прихваћен • Accepted: 07/06/2012