GTVCTVITVPTVOAR: mitä ihmettä?

Erikoistuvien päivät Kuopio
25.-26.1.2013

Heli Virsunen
erikoislääkäri
KYS/ Syöpäkeskus

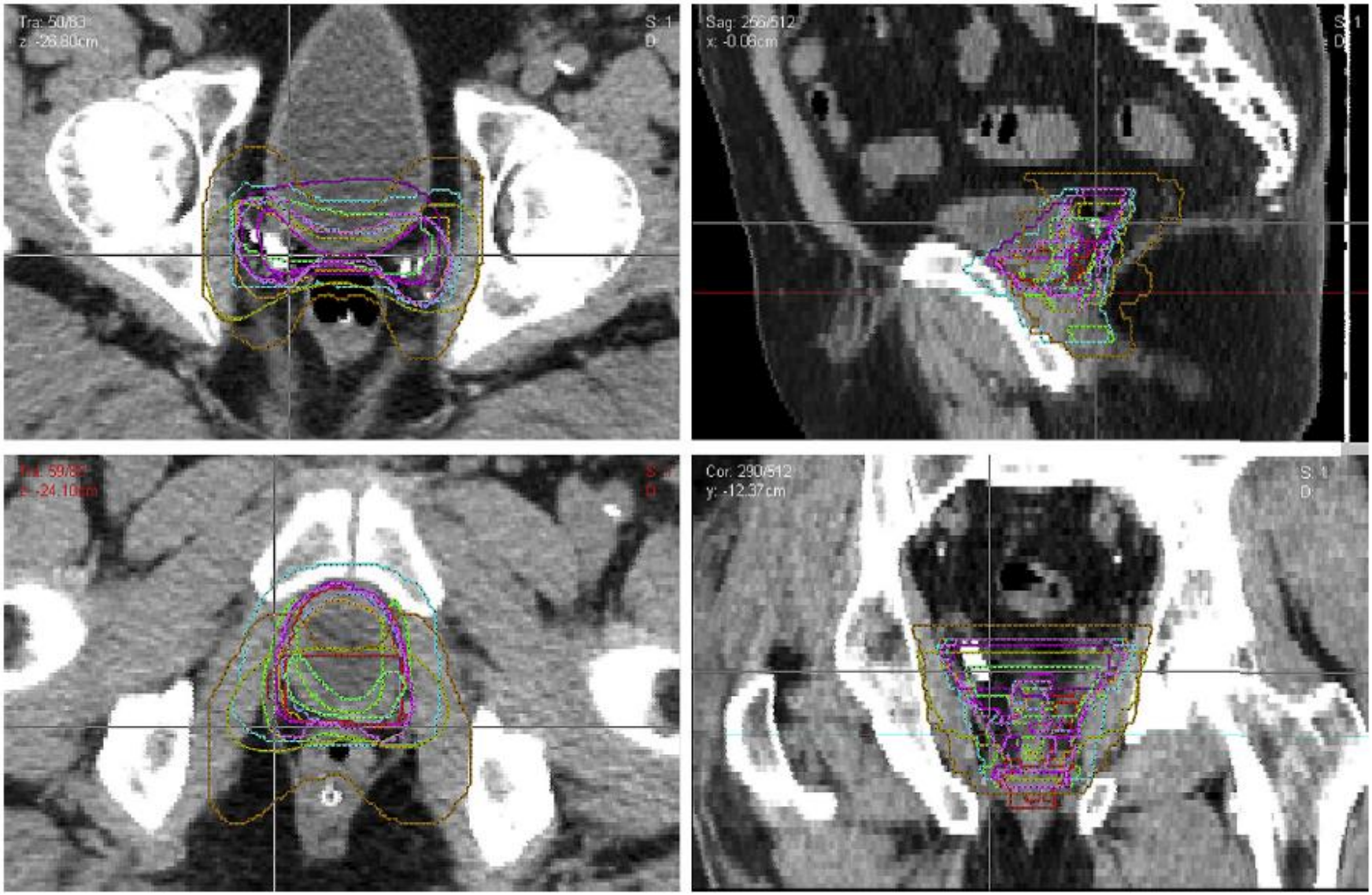
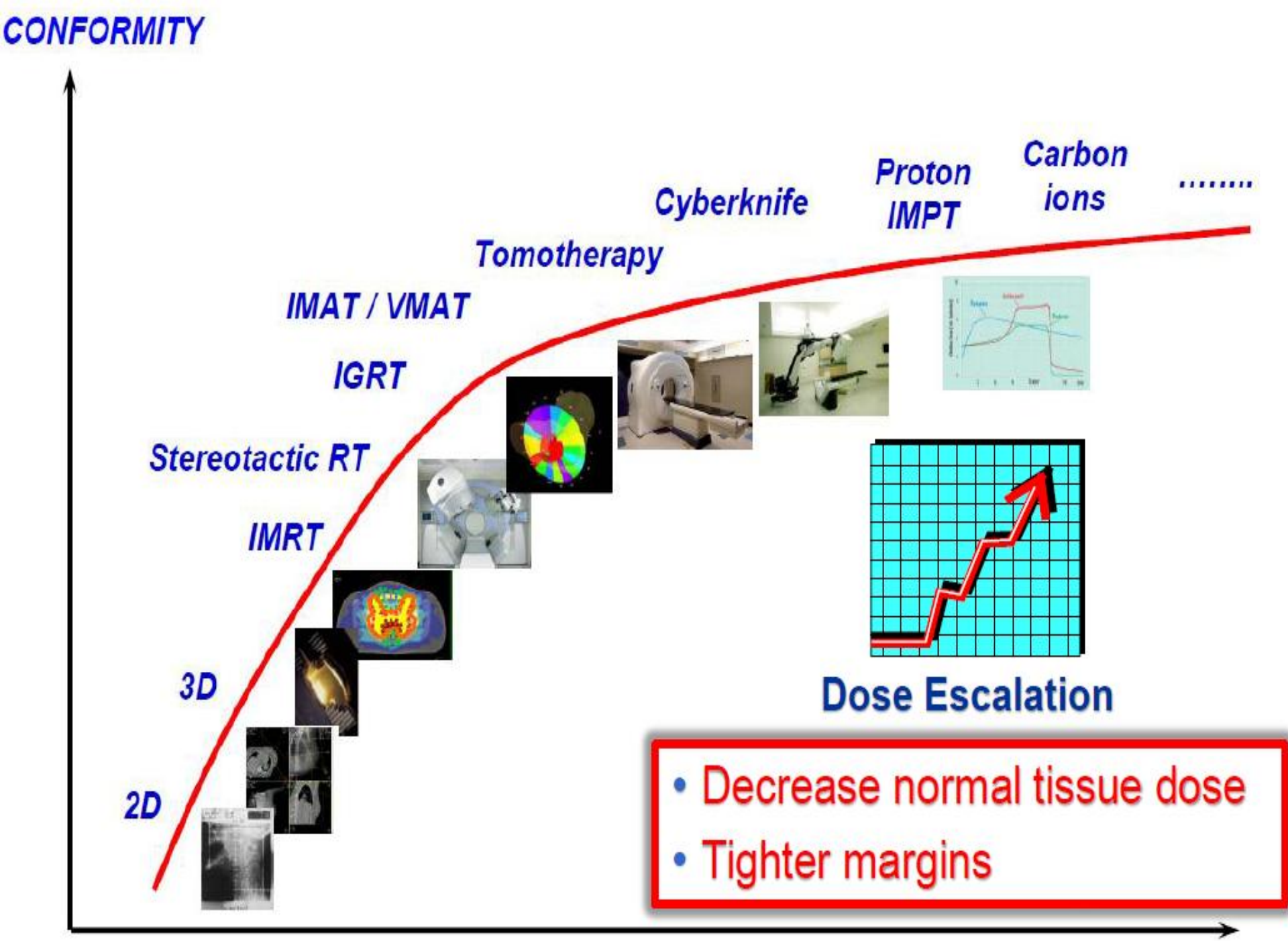


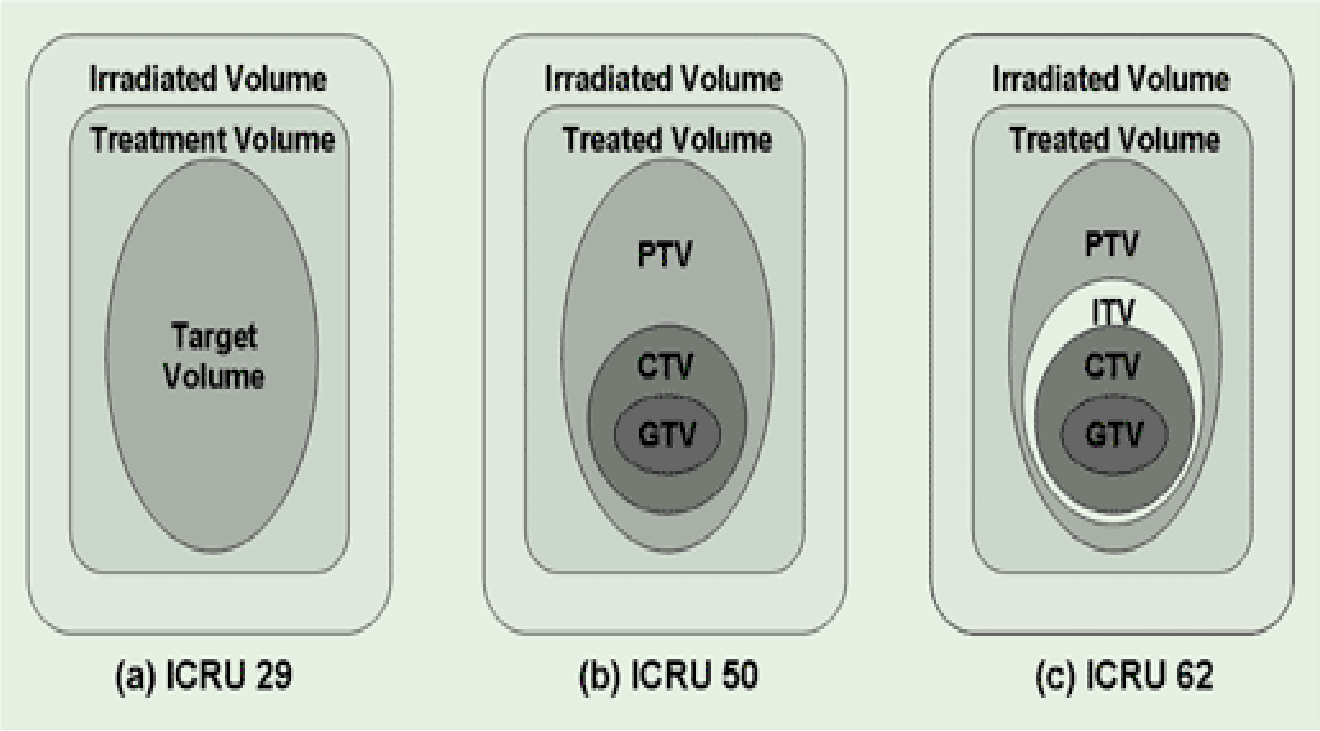
Fig. 1. Axial and sagittal computed tomography (CT) reconstructions demonstrating individual contours from 11 physicians overlaid on the case one CT data sets.

Eri kohdealueiden rajaaminen

- ei ole eksaktia tiedettä, vaan perustuu osittain kokemukseen
- rajatessa liikutaan taudin uusimisriskin / normaalikudosten komplikaatioiden välillä
- vrt. kirurgia
- epävarmuutta on siedettävä


CONFORMITY
2D
3D
IMRT
Stereotactic RT
IGRT
IMAT / VMAT
Tomotherapy
Cyberknife
Proton IMPT
Carbon ions
.....
Dose Escalation
• Decrease normal tissue dose
• Tighter margins

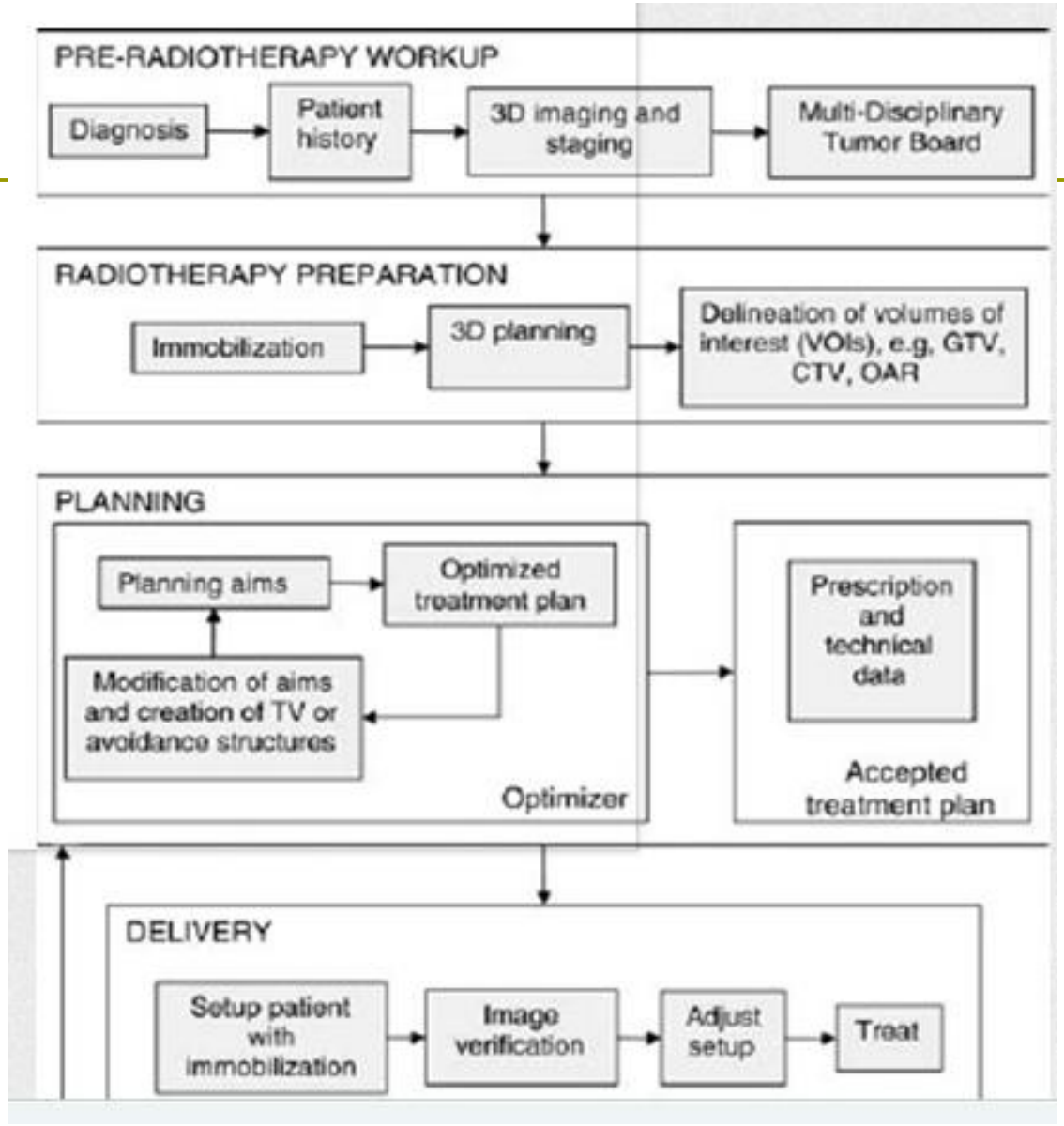
ICRU: The Internetional Commission on Radiation Units and Measurements



Icru 29: 1970-1993 luvut.
Ei anatomiset perusteet, vaan annosjakaumaperusteet.

Icru 50: 1993-Nykyisyys

Icru 62: 1999-nykyisyys


PRE-RADIOTHERAPY WORKUP
Diagnosis
Patient history
3D imaging and staging
Multi-Disciplinary Tumor Board
RADIOTHERAPY PREPARATION
Immobilization
3D planning
Delineation of volumes of interest (VOIs), e.g, GTV, CTV, OAR
PLANNING
Planning aims
Optimized treatment plan
Modification of aims and creation of TV or avoidance structures
Optimizer
Prescription and technical data
Accepted treatment plan
DELIVERY
Setup patient with immobilization
Image verification
Adjust setup
Treat

Tiimityötä

GTV= Gross tumor volume = makroskooppisen tuumorin alue

- Pystytään näkemään, palpoimaan tai kuvantamaan
- primärituumori :GTV-T
- metastaattinen imusolmuke:GTV-N
- kaukoetäpesäke: GTV-M

- GTV-T ja GTV-N voivat olla pään-ja kaulan alueella samaakin aluetta
- leikkauksen jälkeen ei ole GTV:tä
- GTV käytetään myös hyvänlaatuisista kasvaimista
- tiedetään, että GTV:n muoto ja suuruus riippuvat kuvausmodaliteetista (CT vs. MRI, eri ikkunnoinnit erikuvausmodaliteeteilla)

Tulevaisuudessa biologinen, hypoksinen, proliferatiivinen target volume?

GTV:n rajaaminen

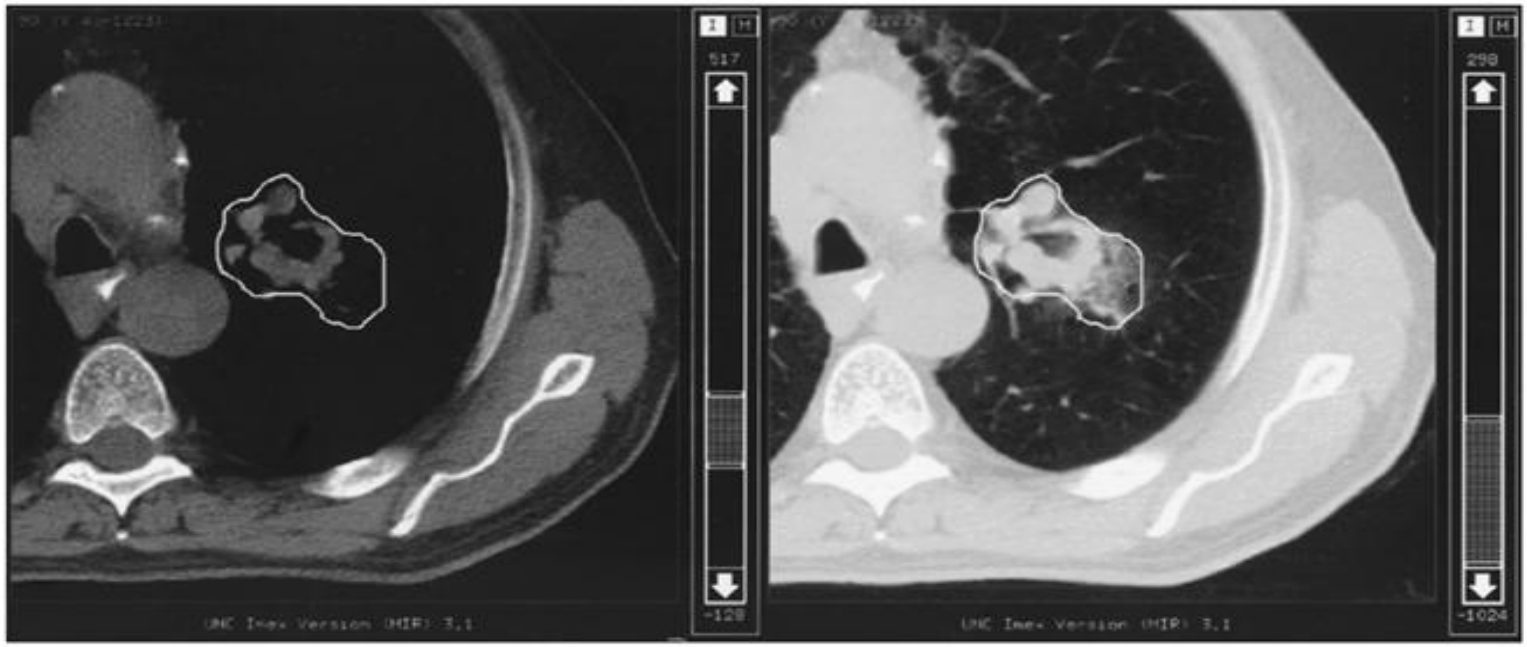
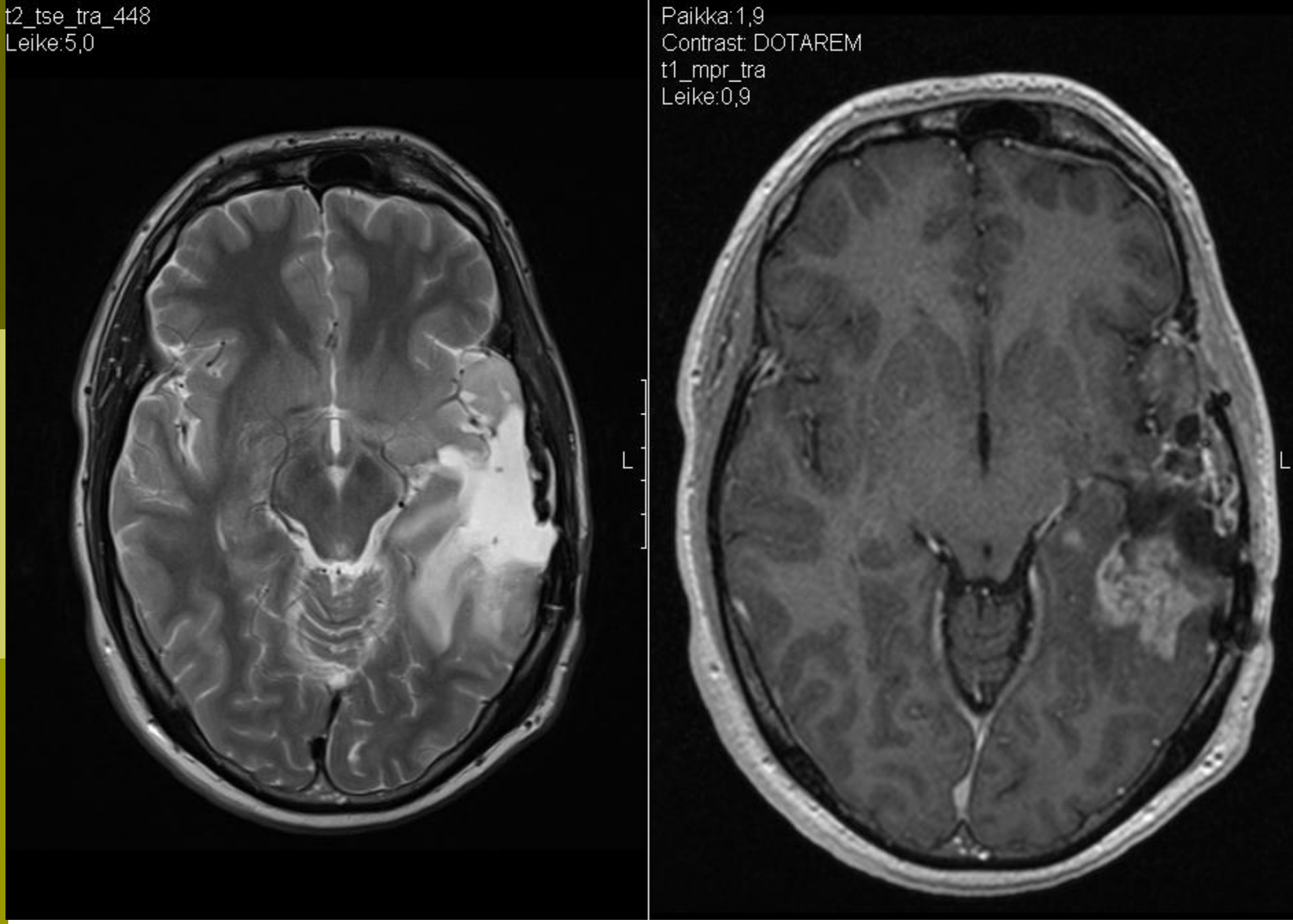
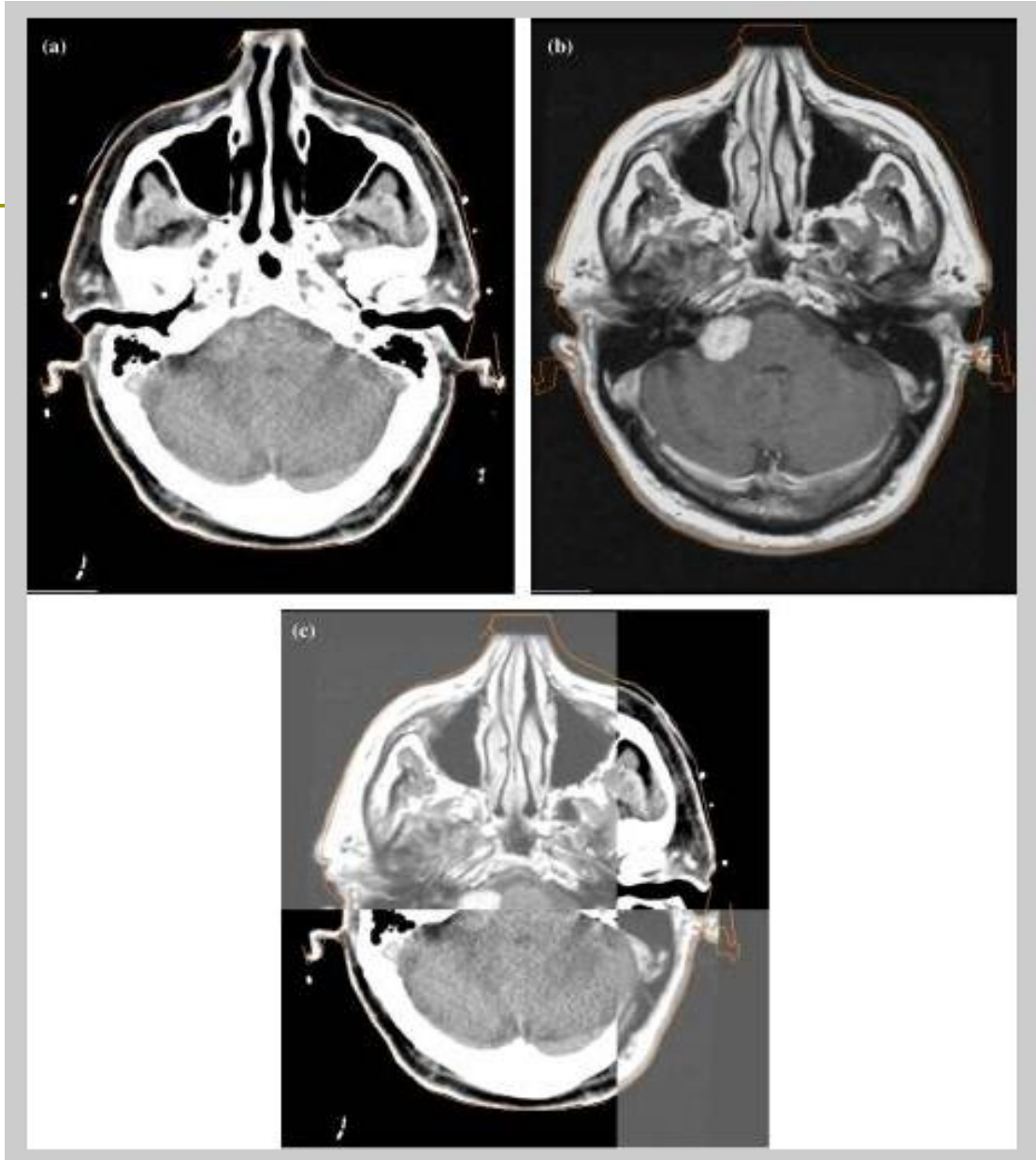


FIGURE 8.10. Computed tomography (CT) slice for patient with lung cancer showing that the appropriate CT window and level settings (right frame) must be used to determine the maximum dimensions of the gross tumor volume (GTV). Note that a much smaller GTV would have been contoured with the settings used in the left frame. (From Purdy JA. Advances in three-dimensional treatment planning and conformal dose delivery. *Semin Oncol* 1997;24:655-672,with permission.)

SuunnitteluCT: ikkunointi, MRI, PET-kuvaus. Kuvafuusiot. Mutta myös palpaatio/kone-asettelu


t2_tse_tra_448
Leike:5,0
Paikka:1,9
Contrast: DOTAREM
t1_mpr_tra
Leike:0,9
L
L

Gr 3 gliooma.



Kuvafuusio

CTV= Clinical target volume= Kliininen kohdealue

- ottaa huomioon kasvaimen mikroskooppisen leviämisen= GTV+ subkliininen tauti ja/tai + mahdollinen leviäminen regionaalisiin imusolmukkeisiin
- ei ole havaittavissa nykyaikaisilla kuvantamismenetelmillä =" it is more art than a science"
- perustuu lähinnä kliiniseen kokemukseen, empiiriseen tietoon, tietoon eri tuumoreiden käyttäytymisestä (H&N vs. sarkooma) ja luonnollisista kudosesteistä (faskia, luun cortex)
- CTV:n rajaaminen vaihtelee runsaasti eri lääkäreiden/keskusten kesken

- myös histopatologisia tutkimuksia mikroskooppisen taudin laajuudesta
- ei siis voida määrittää hyvänlaatuisissa kasvaimissa

VAIKEIN, MUTTA TÄRKEIN OSA KOHDEALUERAJAAMISESSA!

Esimerkkejä mikroskooppisesta leviämisestä: keuhkosyöpä

Supplementary material for Moghaddasi L. et al. Current challenges in clinical target volume definition: Tumour margins and microscopic extensions, Acta Oncologica, 2012;51:984–995.

Supplementary Appendix

Supplementary Appendix Table I. A summary of clinical findings regarding microscopic extension of tumour in various sites.

Year/Author	# patients	Organ site/original diagnosis	Conventional margin of CTV	Proposed margin of CTV	Range of ME	Mean of ME	Median of ME
2000/Giraud [4]	32	NSCLC/ADC	5 mm	8 mm	0–12 mm	2.69 mm	2.7 mm
2000/Giraud [4]	38	NSCLC/SCC	5 mm	6 mm	0–13 mm	1.48 mm	2.8 mm
2000/Kara [14]	17	NSCLC	1.9 cm (surgical margin)	1.5 cm	0–3 cm	1.1 cm	1.5 cm
2003/Li [8]	43	NSCLC/ADC	NA	7 mm	NA	2.18 mm	NA
2003/Li [8]	43	NSCLC/SCC	NA	5 mm	NA	1.33 mm	NA
2007/Grills [9]	11	NSCLC/ADC/ grade 1	1.5–2cm (ME and set–up)	9 mm	0–15 mm	10.1 mm	NA
2007/Grills [9]	15	NSCLC/ADC/ grade 2	1.5–2 cm (ME and set–up)	7 mm	0–10 mm	7.0 mm	NA
2007/Grills [9]	10	NSCLC/ADC/ grade 3	1.5–2 cm (ME and set–up)	4 mm	0–6 mm	3.5 mm	NA
2007/Yuan [11]	101	NSCLC/lymph node size <20 mm	0–25 mm	3 mm	0–7 mm	0.5–0.6 mm	NA
2007/Yuan [11]	101	NSCLC/20 <lymph node size <30 mm	0–25 mm	8 mm	0–12 mm	1.6 mm	NA

Suositus CTV:stä keuhkosyövässä

- histologia vaikuttaa: ME mean ADC 2,69mm (0-12mm) ja SCC (0-13mm) 1,48mm
- suositus: marg. ADC 8mm ja SCC 6mm kattaisi 95% taudista (luotetaan että immuuniresponssi, bystander vaikutus, verisuonivaurio ”hoitaa loput”)
- gr1 ADC:ssä enemmän lepidistä kasvua vrt. gr3, joten marginaali gr1 9mm, gr2 7mm ja gr3 3mm.
- imusolmukkemarginaalit:alle 2cm 3mm ja yli 2 cm 8mm
- MUTTA myös tutkimuksia joissa marginaalin tarve olisi jopa 1,9cm !

Eturauhassyöpä:

				Ehdotettu marginaali			
1999/ Davis [20]	105	Prostate/mean PSA:17.9, bGs:6.3	NA	3–5 mm	0.04–4.4 mm	0.81 mm	0.5 mm
2000/Sohayda [21]	46	Prostate/PSA >10, bGs >7,T–3	NA	4 mm	0.1–10 mm	NG	1.3 mm
2000/Sohayda [21]	33	Prostate/PSA <10, bGs <6, T–1,2	NA	4 mm	0.1–5 mm	NG	0.6 mm
2003/Teh [23]	185/712	Prostate/median & mean PSA = 9.1, 13.73	NA	5 mm	0.5–12 mm	2.286 mm	2 mm
2006/Chao [17]	371	Prostate ADC/ PSA >10, bGs >7	NA	5 mm	0.05– 7.0 mm	2.4 mm	2.4 mm
2006/Chao [17]	371	Prostate ADC/PSA <10, bGs <6	NA	2–3 mm	0.05–5.0 mm	1.6 mm	NA
2007/Schwartz [24]	404	Prostate/extraprostatic disease	NA	5 mm	0.0–5.7 mm	0.9 mm	0.6 mm

EPE eli ekstraprostatic extension 3-5mm tutkimusten mukaan. Mitä aggressiivisempi tauti sitä laajemmat marginaalit. Teh:in tukimuiksen mukaan 5mm marg. kattaa EPEn 97,2%:ssa potilaista.

Muita suosituksia CTV:n raajmisesta:

- virtsarakko: uloimman seinämän ulkopuolelle 6-10mm riippuen siitä näkyykö CT:ssä EVE:ä vai ei
- hepatocellulaari ca: 4mm
- H&N: kaulamet. alle 3cm : 10mm marginaali
- stereotaktinen aivometas. hoito: 1-2mm marginaali

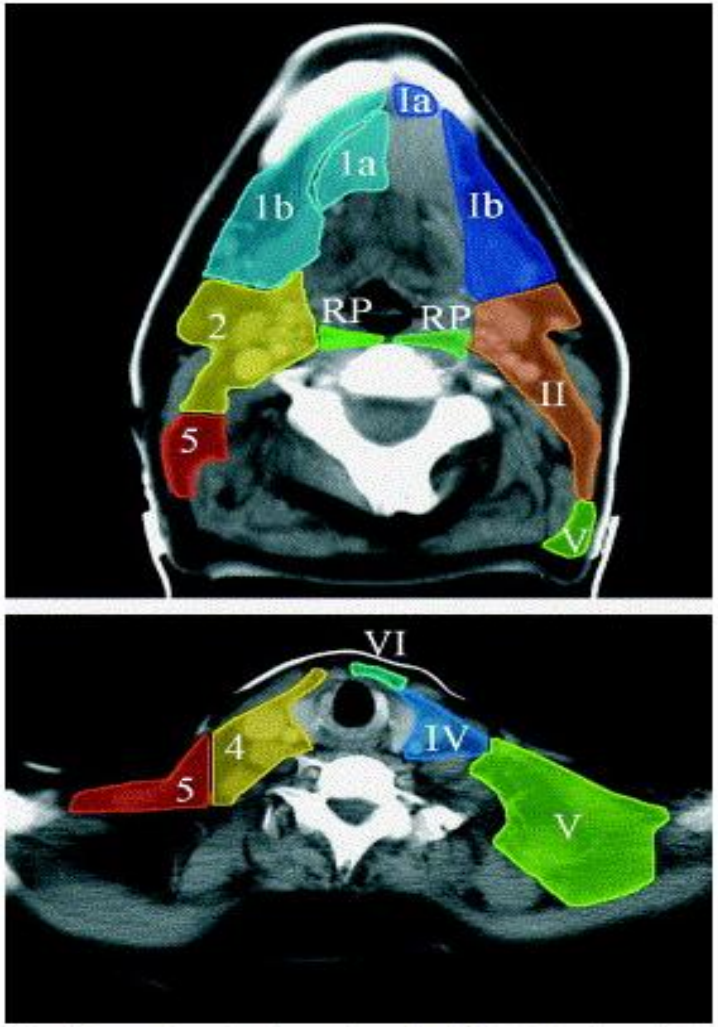


Fig. 1. Comparison between the simplified Rotterdam (left side of the neck, Arabic figures) and the Brussels (right side of the neck, roman figures) guidelines for the delineation of the neck node levels. On the top, CT slice at the level of the basilar edge of the mandible; levels Ia, Ib, II and V, and retropharyngeal nodes (RP) are displayed. On the bottom, CT slice at the level of the cricoid cartilage; levels IV, V and VI are displayed.

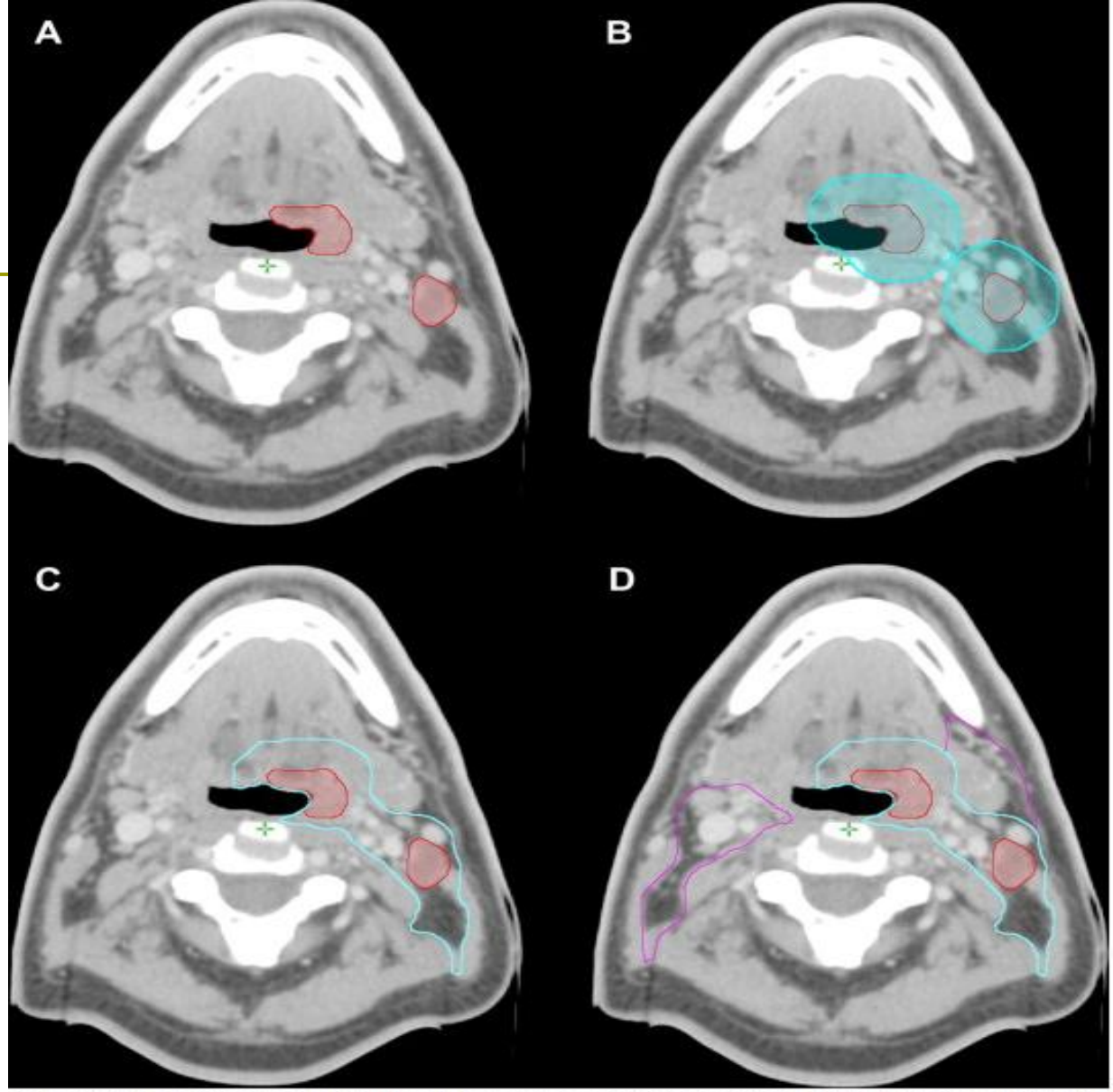
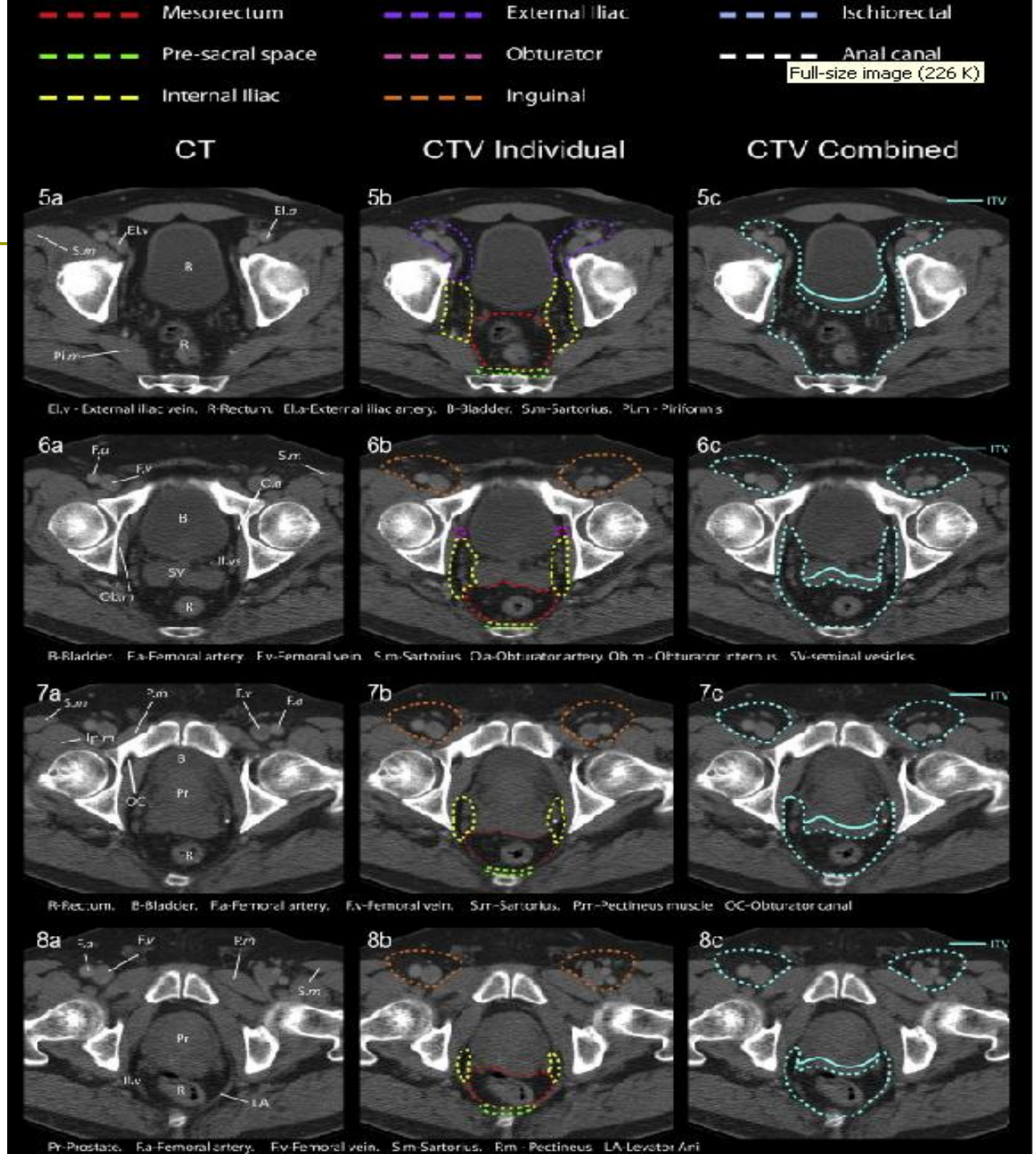
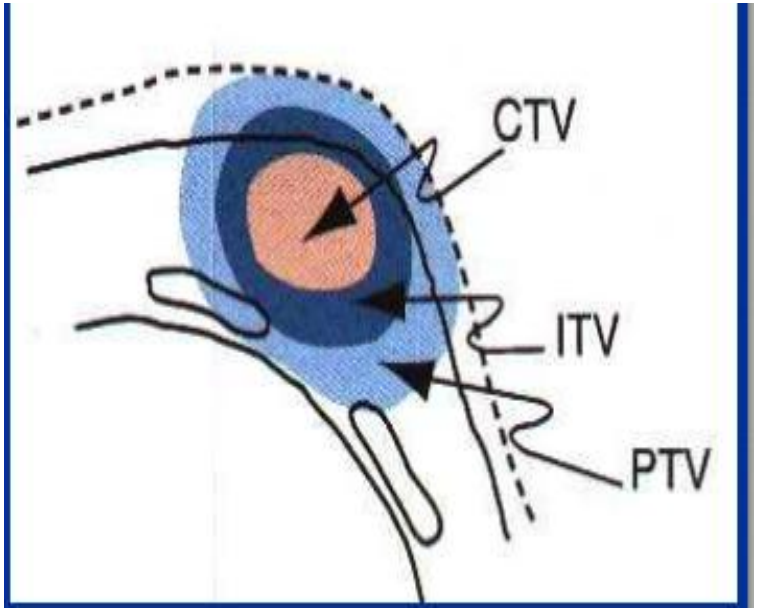


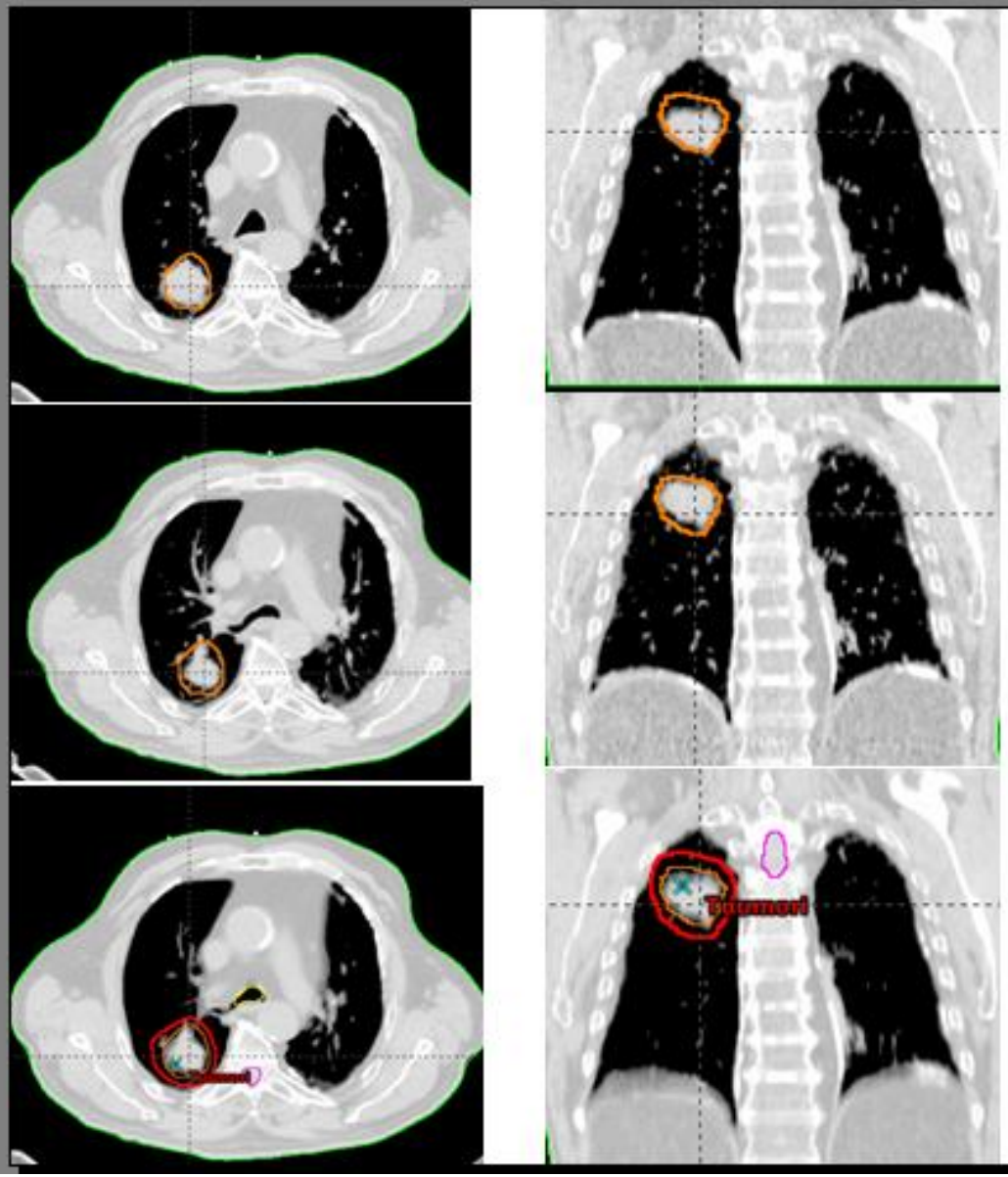
Fig 2. (A) Primary tumour and nodal gross tumour volume (red) delineated for a T2N1 p16-positive poorly differentiated basaloid squamous cell carcinoma of the left tonsil and tongue base. (B) These were expanded by an isotropic margin of 10 mm to create the high-dose clinical target volume (CTV; cyan). (C) The high-dose CTV was then edited off natural barriers to tumour spread (such as bone, air and muscle in the absence of extranodal extension) and expanded to include the entire involved nodal level. The left lateral retropharyngeal space was also encompassed within the high-dose CTV in this planning computed tomography slice. (D) The prophylactic-dose CTV (magenta) included nodal levels at lower risk of


Mesorectum
Pre-sacral space
Internal Iliac
External Iliac
Obturator
Inguinal
Ischiorectal
Anal canal
Full-size image (226 K)
CT
CTV Individual
CTV Combined
5a
5b
5c
ITV
El.v - External iliac vein, R-Rectum, El.a-External iliac artery, B-Bladder, Sm-Sartorius, Pi.m - Piriformis
6a
6b
6c
B-Bladder, F.a-Femoral artery, F.v-Femoral vein, S.m-Sartorius, Ob.a-Obturator artery, Ob.m - Obturator internus, SV-seminal vesicles
7a
7b
7c
R-Rectum, B-Bladder, F.a-Femoral artery, F.v-Femoral vein, Sm-Sartorius, Pm-Pectineus muscle, OC-Obturator canal
8a
8b
8c
Pr-Prostate, F.a-Femoral artery, F.v-Femoral vein, S.m-Sartorius, P.m - Pectineus, LA-Levator Ani

ITV=Internal target volume= sisäinen kohdealue

- potilaan sisäisten elinten ja kudosten liike, muodon ja koon muutokset
- esim. hengityksen aiheuttama liike, prostatan liike virtsarakon ja rectumin täyttöasteen mukaan
- fraktion aikainen sisäinen liike ja fraktioiden välillä oleva liike





4D-CT kuvapakat eri hengitysvaiheissa

Hengitys sisään

..ja ulos

Kohdealue (PTV) kattaa kaikki hengitysvaiheet

Internal margin - intrafraction

- Liver
- ✓ Under normal breathing conditions, the mean liver excursion was 11 mm
- Diaphragm
- ✓ Under normal breathing the diaphragm moved about 17 mm
- Kidney
- ✓ Under normal breathing the diaphragm moved about 19 mm
- Lung tumors
- ✓ For 6 tumors located in the hilum region an average lateral movement about 9 mm
- ✓ For 3 of 4 tumors in the lower lobe the AP and lateral movement between 4 and 22 mm

PTV=planning target volume= suunnittelualue

- ympäröi CTV:tä niin, että suunniteltu annos kattaa CTV:n eli CTV saa riittävän annoksen hyväksytyllä todennäköisyydellä, absorboitunut annos
- ottaa huomioon potilaan sisäiset ja ulkoisen asettelun epävarmuudet kunkin fraktion aikana ja eri fraktioiden välillä
- huomioitava systemaattinen virhe/ random virheet
- PTV:n rajaamisessa huomioitava sädehoitotekniikka (IMRT, stereotaktinen hoito, onko käytössä kuvantaohjaus jne.)

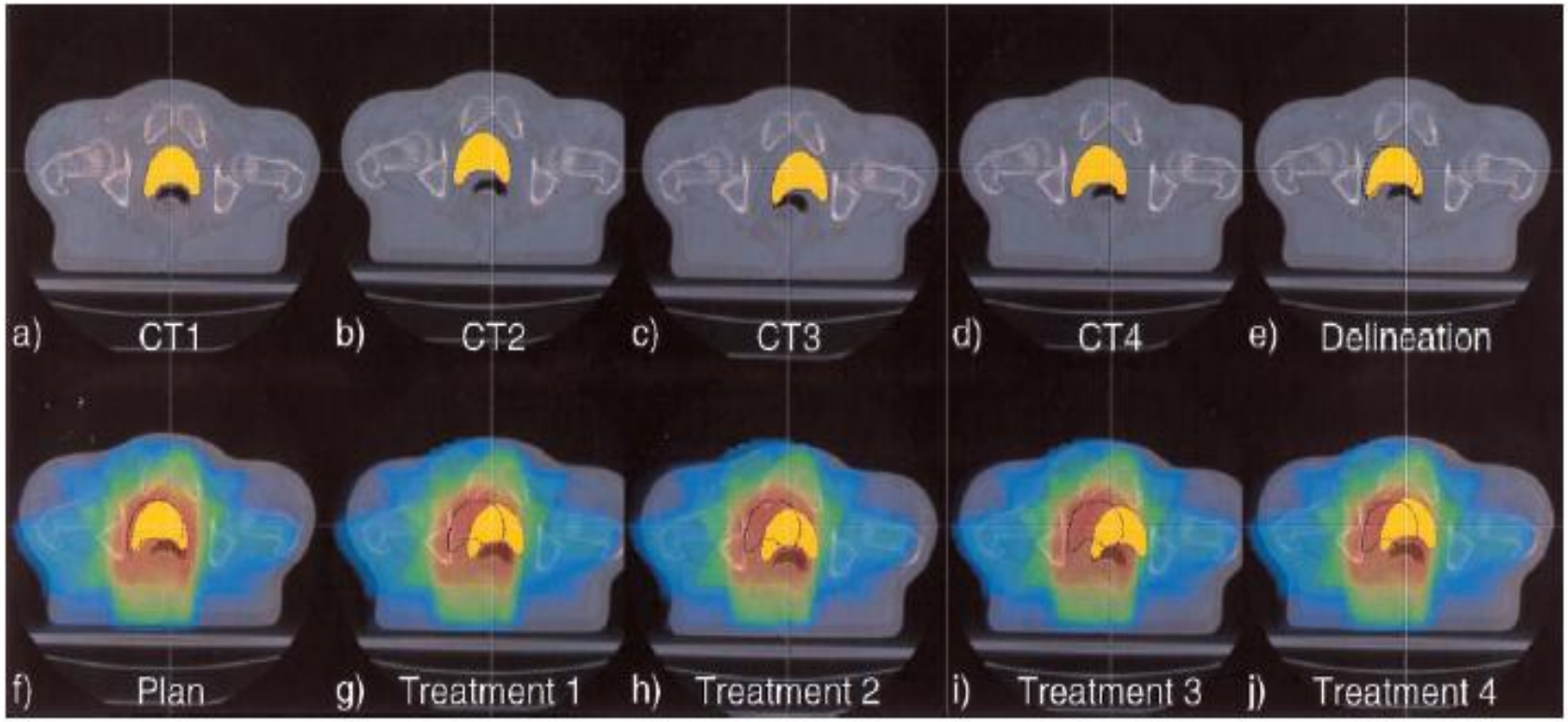
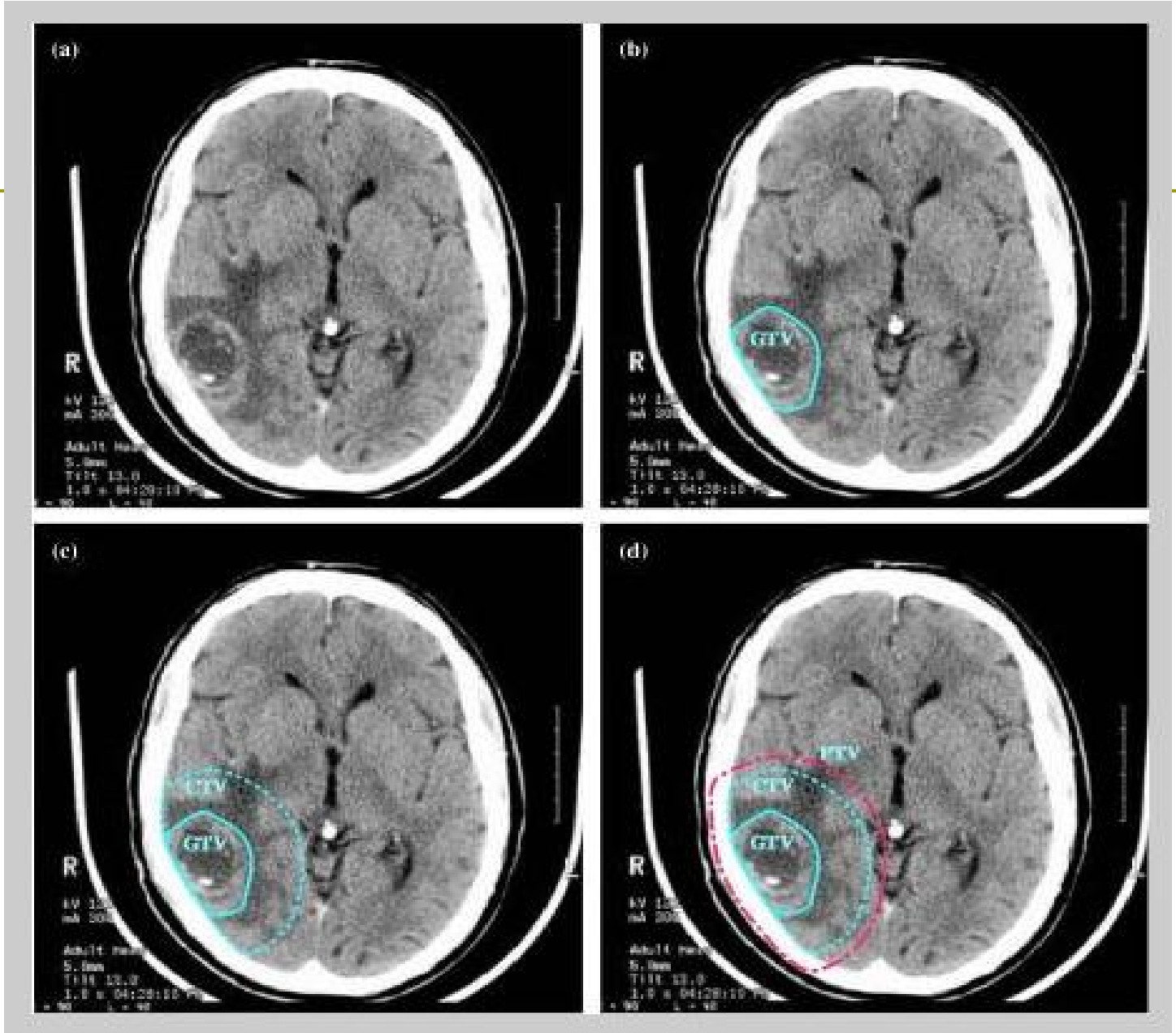


Fig. 1. Simulated visualization of the effect of tumor motion, setup error, and delineation error on the dose delivery in radiotherapy. The standard deviation of both setup error and organ motion is exaggerated: both are 6 mm in x and y direction. The PTV margin is 10 mm. (a) Assume that the indicated region is the "true" clinical target volume (CTV), i.e., the region with tumor cells. The (white) cross wires indicate the room lasers. (b-d) Due to setup error on the CT scanner and organ motion, the four CT scans are not identical. (e) CT4 is used for planning, and the delineation (black contour) adds some extra error, because the "true" CTV is invisible. (f) The planning is based on the delineated CTV. (g–i) For each treatment fraction, the error made in the treatment preparation phase is reproduced, causing a systematic shift of the "true" CTV relative to the delivered dose distribution. In addition, random movements (treatment execution variations) occur due to tumor motion and setup error. As will be demonstrated in this paper, a PTV margin of 17 mm would have been more appropriate for this situation.


(a)
R
(b)
GTV
R
(c)
CTV
GTV
R
(d)
PTV
CTV
GTV
R

OAR= organ at risk= riskielimet

- hoitoalueen (CTV:n) läheisyydessä olevat elimet, joita ei haluta hoitaa tai joiden hoitaminen aiheuttaa merkittäviä haittoja. esim. prostata hoidossa rectum
- merkittävä haitta riippuu elimestä ja annoksesta:

  1. Sarjaan kytketyt elimet, esim. selkäydin, jonka yhdenkin toiminnallisen yksikön vaurio johtaa koko toiminnan loppumiseen. Vaurion todennäköisyys kasvaa hoitotilavuuden kasvaessa

  2. Rinnan kytketyt elimet, esim. keuhko,johon suuri annos pieneen tilavuuteen on siedettävä, mutta pieni annos suureen tilavuuteen voi aiheuttaa hankalat myöhäishaitat

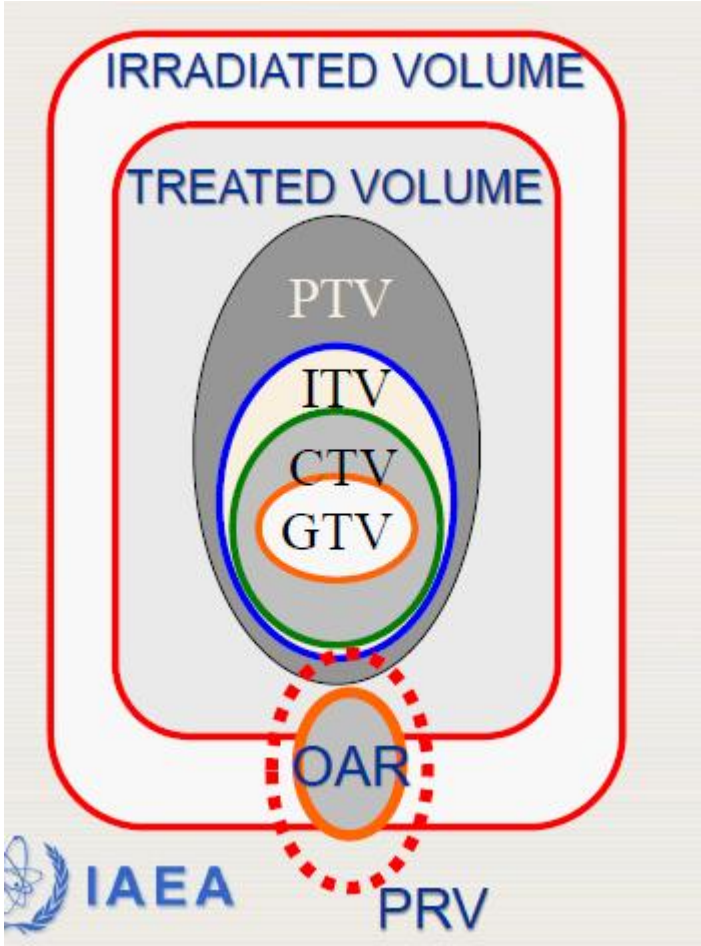
OAR

On paljon retrospektiivistä tietoa kliinisistä havainnoista, mitaä kuikin kudos kestää

Quantec-ohjeet

Suunnitelmassa DVH

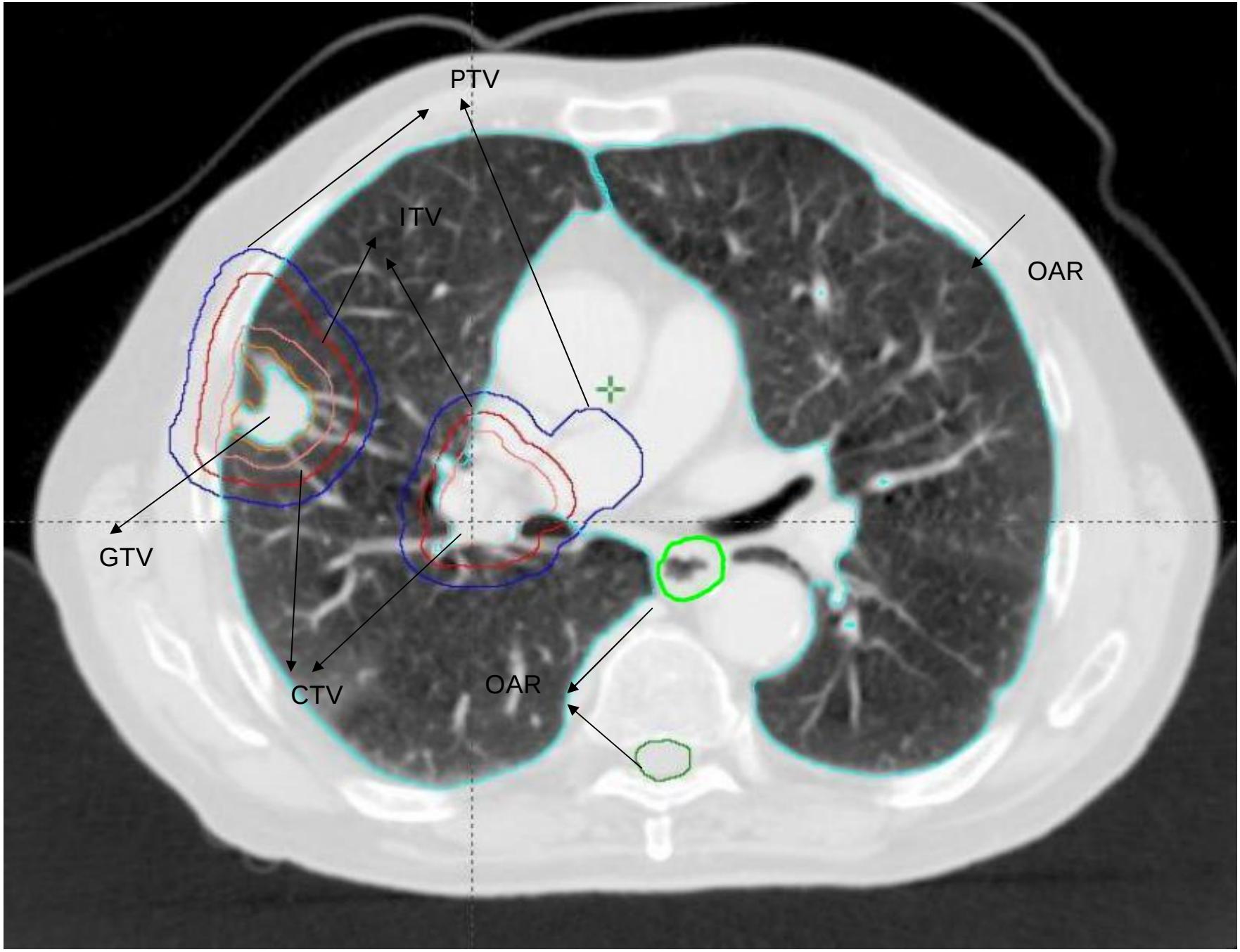
Kompromissin tekemistä jos PTV ja OAR sivuavat

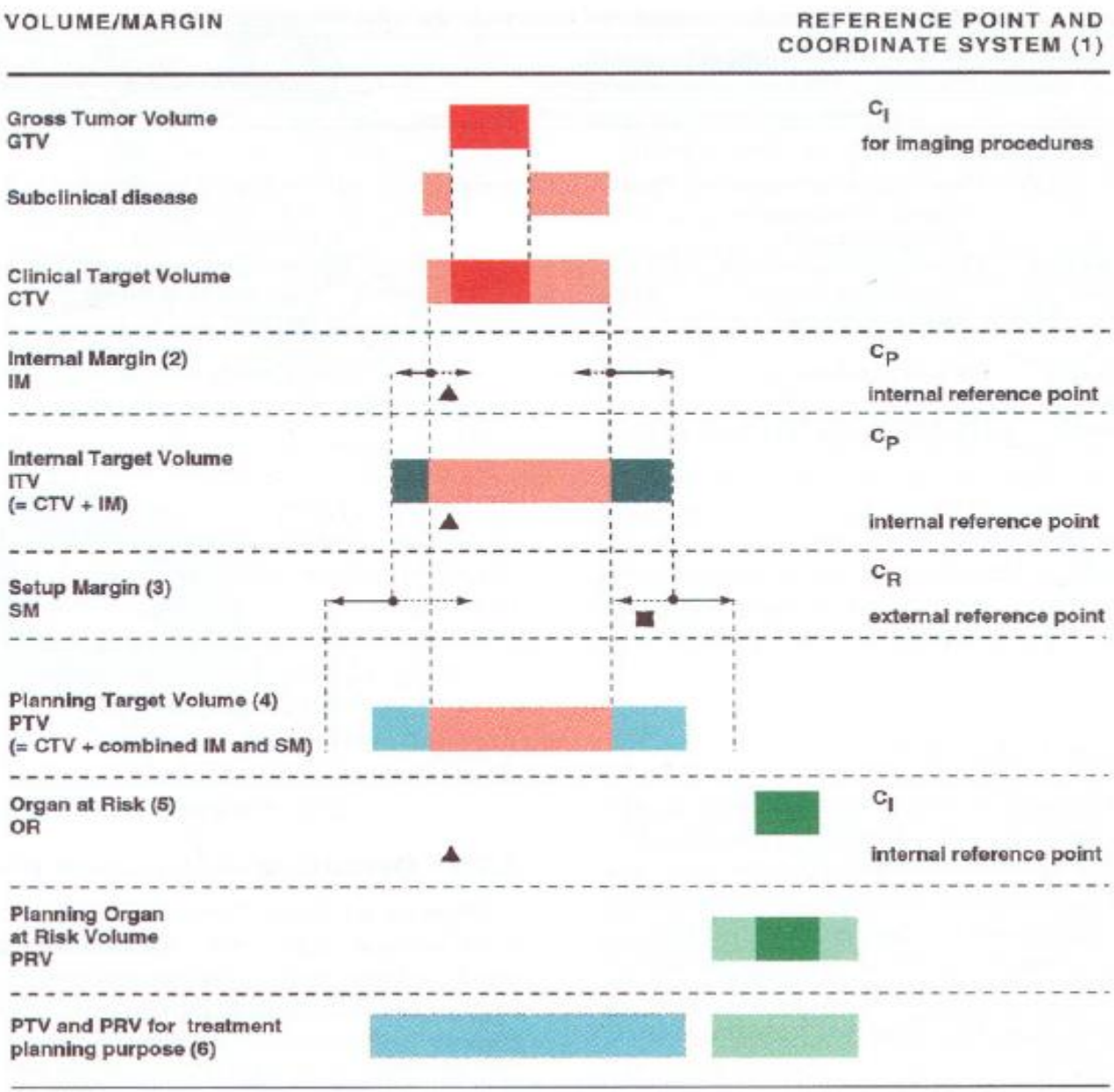


Selkäydinkanava	40 cm	40 Gy		Myelopatia			
	20 cm	47 Gy		Myelopatia		(25)	
		50 Gy	0.2%	Myelopatia		(1)	
		60 Gy	6 %	Myelopatia		(1)	
		69 Gy	50 %	Myelopatia		(1)	
Silmän linssi		5 Gy		Kaihi	1-2	(5)	
Silmän verkkokalvo		45 Gy		Verkkokalvosairaus		(5)	
Simpukka	Mean (tavoite)	≤ 35 Gy		Kuulon heikentymä		(1)	Synerginen toksisuus cisplatiinin kanssa
	Mean	≤ 45 Gy	< 30 %	Kuulon heikentymä		(1)	
Suoliluun siipi (luuydin)	50 %	30 Gy				(21)	
	35 %	40 Gy				(21)	
	5 %	50 Gy				(21)	
Suuontelo	Mean	< 40 Gy				(17)	
Sydän	< 10%	25 Gy	< 1 %	Sydänkuolleisuus (pitkäaikainen)	1-3	(1)	
	60 %	33 Gy	5 %	Sydänkuolleisuus (pitkäaikainen)		(2)	
	33 %	38 Gy				(2)	
		40 Gy		Sydäninfarkti	3	(5)	
	33 %	50 Gy				(25)	
Sydän (lapset)	Koko	< 15 Gy				(4)	
Sydänpussi	Mean	< 26 Gy	< 15 %	Sydänpussitulehdus		(1)	
	46 %	30 Gy	< 15 %	Sydänpussitulehdus		(1)	

PRV=Planning organ at risk volume= riskielimen suunnittelualue

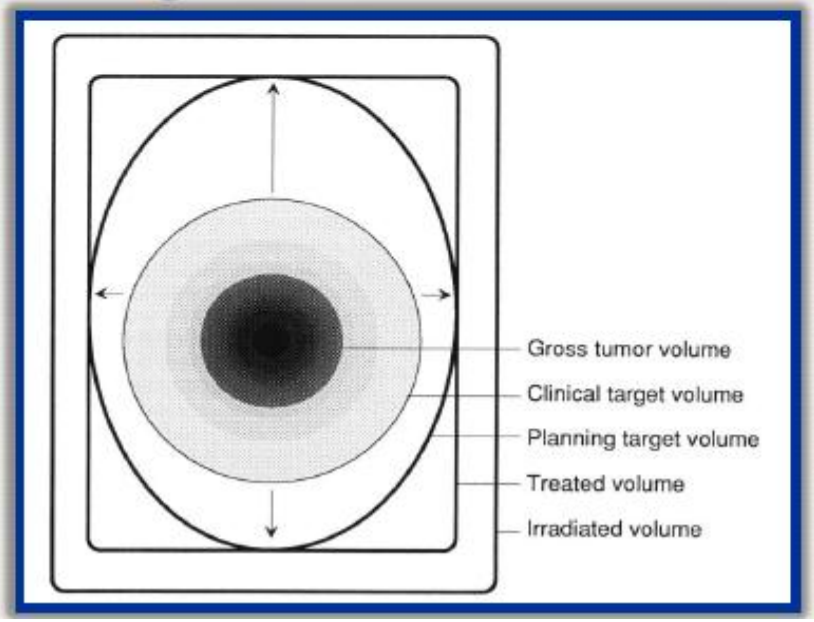
- OAR-elimen marginaali, jossa huomioidaan riskielimen liikkeet tai ulkoisista syistä, kuten esim. asettelusta johtuvat epätarkkuudet
- esim. selkäytimen ympärille voidaan suunnitella 5mm marginaali

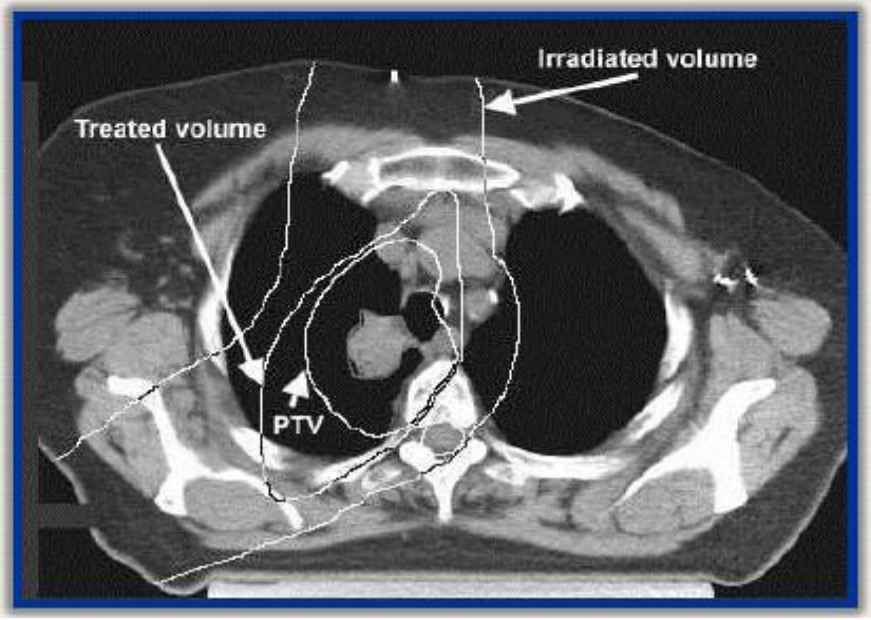

PTV
ITV
OAR
GTV
CTV
OAR


VOLUME/MARGIN
REFERENCE POINT AND COORDINATE SYSTEM (1)
Gross Tumor Volume
GTV
Subclinical disease
Clinical Target Volume
CTV
C_I
for imaging procedures
Internal Margin (2)
IM
C_P
internal reference point
Internal Target Volume
ITV
(= CTV + IM)
C_P
internal reference point
Setup Margin (3)
SM
C_R
external reference point
Planning Target Volume (4)
PTV
(= CTV + combined IM and SM)
Organ at Risk (5)
OR
C_I
internal reference point
Planning Organ
at Risk Volume
PRV
PTV and PRV for treatment
planning purpose (6)

Dose Volumes

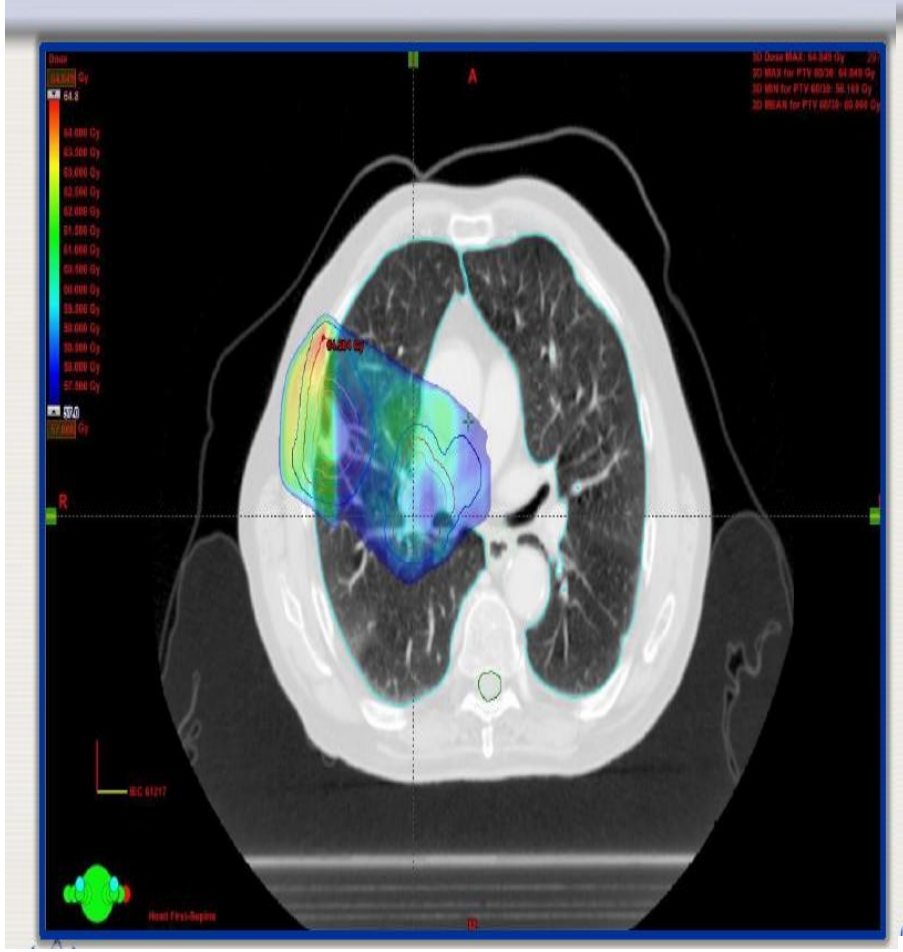
- **Treated volume** - enclosed by an isodose surface selected by rad. onc. as appropriate to achieve purpose of treatment
- **Irradiated volume** - receives a dose that is significant in relation to normal tissue tolerance



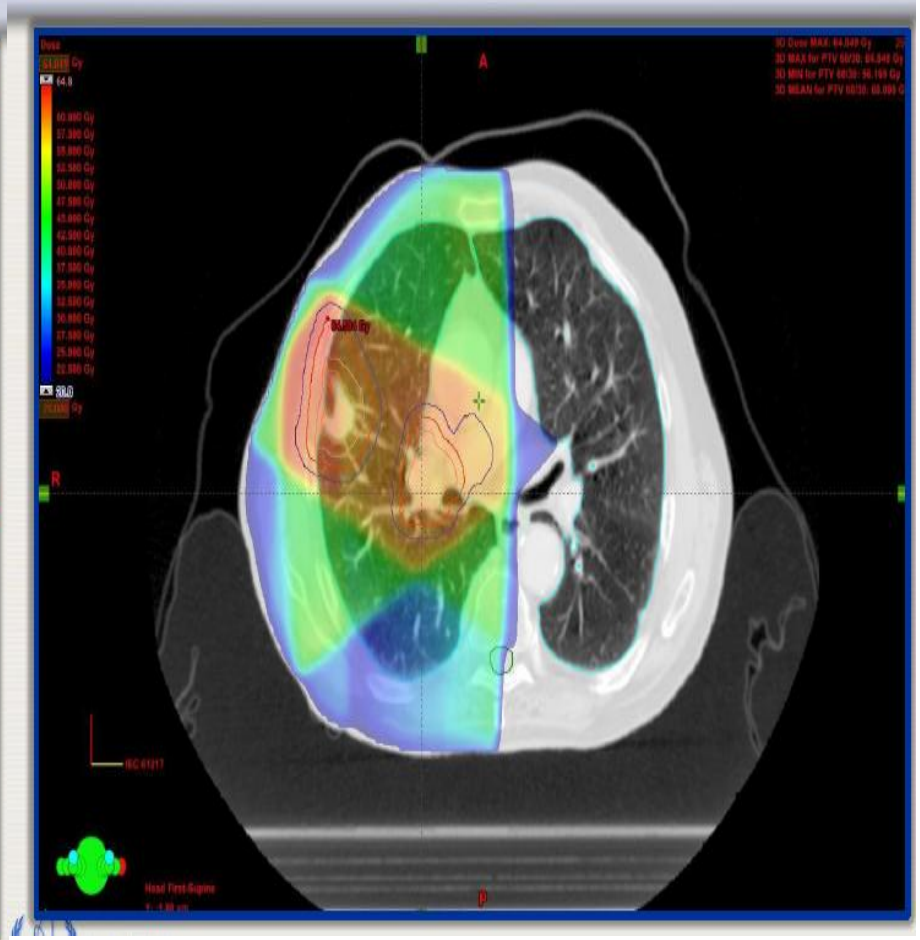


TV& IR

Treated Volume - NSCLC



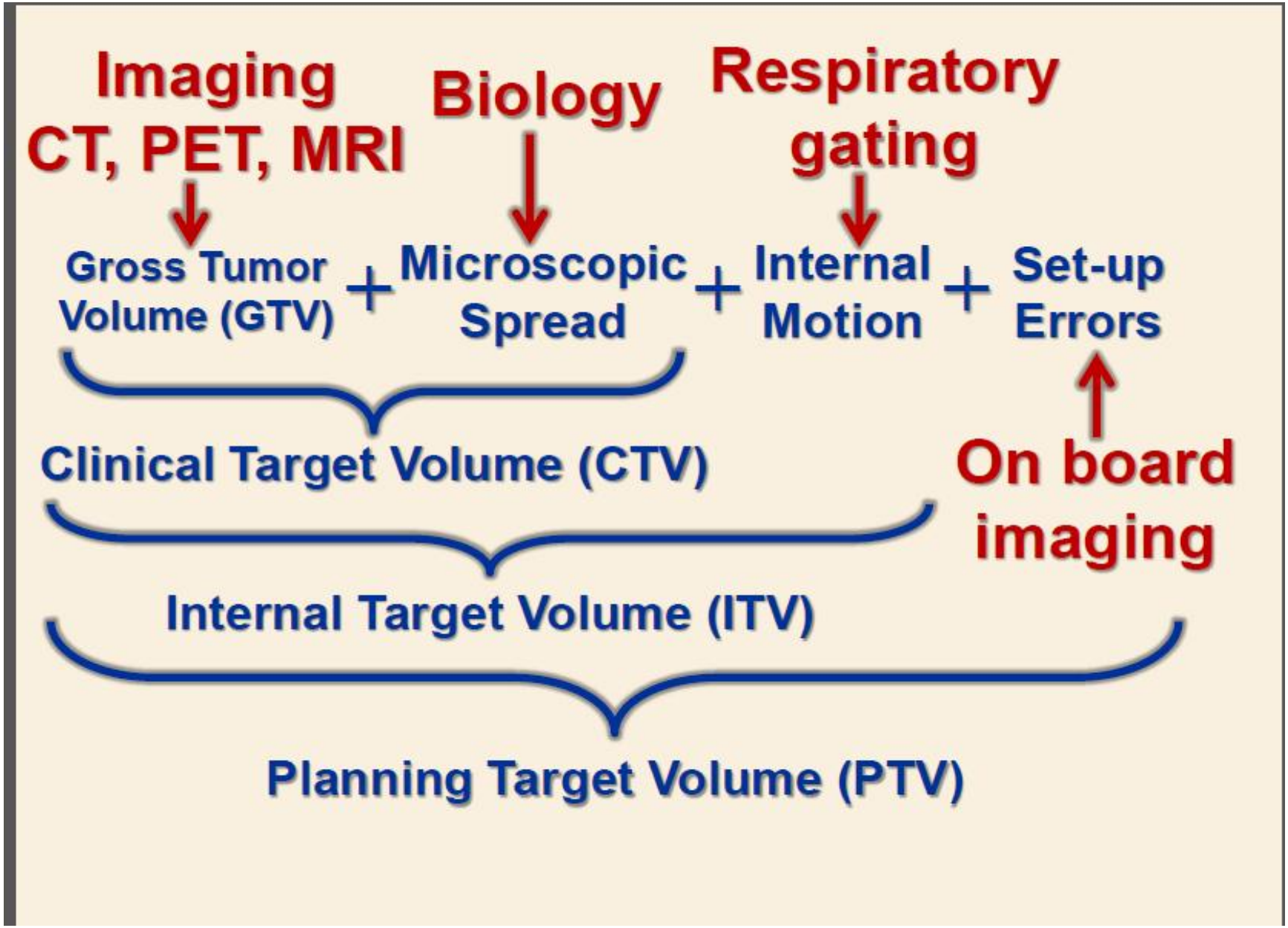
Irradiated Volume - NSCLC



Muista!

We may be able to reduce technical margins ...

but <u>not</u> biological margins


Imaging
CT, PET, MRI
Biology
Respiratory gating
Gross Tumor Volume (GTV)
+
Microscopic Spread
+
Internal Motion
+
Set-up Errors
Clinical Target Volume (CTV)
On board imaging
Internal Target Volume (ITV)
Planning Target Volume (PTV)